



# **Correlación entre manifestaciones clínicas, histopatológicas y variantes genéticas en los genes BRCA1/2 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama/ovario heredofamiliar en una serie de casos de la ciudad de Córdoba**

**Claudia Alejandra Martin.**

Tesis (Dr. en Medicina y Cirugía) --Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas,  
2021.

Aprobada: 1 de julio de 2022

---

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

---

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Correlación entre manifestaciones clínicas, histopatológicas y variantes genéticas en los genes BRCA1/2 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama/ovario heredofamiliar en una serie de casos de la ciudad de Córdoba by Claudia Alejandra Martin is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional License.

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**SECRETARÍA DE GRADUADOS**

**TESIS DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

*Correlación entre manifestaciones clínicas, histopatológicas y variantes genéticas en los genes BRCA1/2 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama/ovario heredofamiliar en una serie de casos de la ciudad de Córdoba.*

**Autor**

**Médica Claudia Alejandra Martín**

**Córdoba 2021**

**Directora**

**Prof. Dra. Norma Rossi**

**Comisión de seguimiento de tesis**

**Integrantes**

**Prof. Dra. Silvia Zunino**

**Prof. Dra. Adela Sembaj**

“La Facultad de Ciencias Médicas no se hace solidaria con las opiniones vertidas en el presente trabajo de tesis.”

Reglamento de la Carrera de Doctorado

Artículo 30

## DEDICATORIA:

A mi familia

A los pacientes, quienes motivan este estudio

## AGRADECIMIENTOS:

- A la Prof. Dra. Norma Teresa Rossi
- A la Prof. Dra. Adela Sembaj
- A la Prof. Dra. Silvia Zunino
- A mi esposo y mis hijos, Santiago Tabacchi, Tomás y Lucia
- A mis padres Horacio y Magdalena
- A mis hermanos Silvia y Daniel
- A mis tías Adela y Helena
- A Patricia Heredia
  
- Al ex jefe del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Privado Universitario de Córdoba, Méd. Esp. Juan José García
- A la jefa del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Privado Universitario de Córdoba, Dra. Ana Lisa Basquiera
- A mis colegas Oncólogos del Hospital Privado Universitario de Córdoba y Hospital Raúl A Ferreyra
- A la Dra. Lourdes Suarez Villasmil
- A la Méd. Esp. Cecilia Montes
- Al Bioq. Maximiliano Zeballos
- Al Prof. Dr. Pedro García
- A la Dra. Angelina García
- Al Hospital Privado Universitario de Córdoba
- Al Hospital Raúl Ángel Ferreyra
- Al Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia
- A la Unidad de Mama “Polo Sanitario Oncológico Mamario Córdoba”
- A la Universidad Nacional de Córdoba- Facultad de Ciencias Médicas, Beca PROFOIN
- A todos los que colaboraron en este trabajo

## Contenido

RESUMEN .....	8
SUMMARY .....	9
CAPITULO I .....	11
INTRODUCCION .....	12
Epidemiología del Cáncer de Mama y Cáncer de Ovario.....	12
Factores de riesgo para CM y CO .....	13
Genes de predisposición hereditaria al cáncer .....	14
Aspectos moleculares de los genes BRCA 1/2 .....	15
Tipos de variantes patogénicas en los genes BRCA1/2.....	16
Frecuencia de variantes patogénicas en BRCA1/2 .....	16
Indicación de estudios moleculares en CM y CO .....	17
Diagnóstico de HBOC.....	19
Características clínicas e histopatológicos del CM en individuos con HBOC ....	19
Características clínicas e histopatológicas del CO en individuos con HBOC ....	21
Importancia clínica de los estudios genéticos .....	22
Variantes patogénicas en BRCA1/2. Mutaciones recurrentes y fundadoras.....	23
Variantes patogénicas en los genes BRCA1/2 y ascendencia .....	27
Agrupamientos poblacionales según ancestría genética.....	29
HIPOTESIS.....	33
OBJETIVOS .....	33
Objetivo principal .....	33
Objetivos secundarios .....	33
CAPITULO II .....	34
MATERIALES y METODOS.....	35
Recolección de la muestra.....	35
Datos Clínicos .....	35
Edad de diagnóstico de cáncer del caso índice.....	35
Tipo de tumor y localización .....	36
Antecedentes personales y familiares de cáncer.....	36
Ancestría auto percibida.....	36
Ancestría genética .....	37
Datos histopatológicos.....	37
Tumores de mama .....	37
Tumores de ovario .....	40
Datos moleculares .....	41

Tipo de estudio molecular y la técnica utilizada.....	41
Identificación de variante patogénica .....	42
Modelos matemáticos para cálculo de riesgo de portar mutaciones en los genes BRCA 1/2.....	43
Calculador de riesgo PENNII.....	43
Sistema de puntuación de Manchester.....	44
Criterios de Inclusión y exclusión .....	44
Criterios de Inclusión.....	44
Criterios de exclusión .....	46
Análisis estadístico .....	47
Cálculo del tamaño muestral .....	47
Análisis estadístico de datos clínicos e histopatológicos .....	47
Análisis Estadístico de Ancestría Genética .....	48
CAPÍTULO III .....	51
RESULTADOS.....	52
Descripción del grupo de estudio.....	52
Características clínicas .....	53
Edad al momento del diagnóstico.....	54
Tipo de tumor .....	54
Antecedentes familiares y personales .....	54
Ancestría auto percibida y genética.....	54
Características histopatológicas .....	55
Tipo histológico .....	55
RE, RP y HER2 en CM .....	55
Características genéticas.....	57
Correlación entre características clínicas y variantes genéticas halladas .....	59
Edad al diagnóstico .....	59
Tipo de tumor .....	60
Antecedentes personales.....	62
Antecedentes familiares .....	62
Ancestría auto percibida y genética.....	62
Correlación entre características histopatológicas y variantes genéticas .....	63
Tipo histológico .....	63
Tumor de mama: receptores hormonales y HER2.....	63
Tumor de mama triple negativo.....	65
Rasgos clínicos y tipo tumoral de los casos con mutaciones en BRCA 1/2.....	65
Rasgos clínicos.....	65

Características histopatológicas .....	66
Localización génica de las variantes patogénicas .....	66
Prevalencia y frecuencia de mutaciones noveles .....	69
Ancestría en pacientes con mutaciones en BRCA 1/2 .....	69
Utilidad de las calculadoras de riesgo.....	71
Modelo de cálculo de riesgo de la Universidad de Pensilvania para mutaciones en BRCA1/2.....	71
Puntuación de Manchester.....	73
Asociación entre variantes genéticas y la edad de presentación de la neoplasia, tipo histológico tumoral, estado de RH en CM y MSS3 .....	74
Capítulo IV .....	76
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	77
Discusión .....	77
Conclusiones .....	91
Capítulo V .....	93
BIBLIOGRAFÍA .....	93
BIBLIOGRAFÍA .....	94
Abreviaturas.....	102
Anexo Introducción.....	104
Guías de la Sociedad Europea de Oncología .....	104
Anexo Resultados .....	105
Aprobaciones .....	106
Publicaciones .....	109



# **RESUMEN**

## **Correlación entre manifestaciones clínicas, histopatológicas y variantes genéticas en los genes BRCA1/2 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama/ovario heredofamiliar en una serie de casos de la ciudad de Córdoba**

Introducción: Los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer representan un 5-10% de los casos de cáncer, el más estudiado es HBOC, producido por mutaciones en los genes BRCA1/2. Entre los casos que reúnen criterios, se identifican mutaciones en un 20-30%. Los porcentajes más altos se observan en familias con AF de CM y CO y edades tempranas de presentación; también se han desarrollado diversos modelos estadísticos para el cálculo de riesgo que permiten estimar la probabilidad de detectar una mutación en los genes BRCA1/2 como PENNII y MSS3. Existen múltiples publicaciones sobre CM y VP en BRCA1/2 como factor pronóstico, pero los resultados han sido inconsistentes. En pacientes con VP en BRCA1 se ha observado que la edad de diagnóstico del CM suele ser menor, observándose mayor frecuencia de carcinoma medular, alto grado histológico y tumores triple negativos (TN). Por el contrario, se ha observado que en pacientes portadoras VP en BRCA2, las características clínicas y anatómo-patológicas son similares a las que no poseen VP germinales. Con respecto al CO, los resultados de estudios observacionales sugieren que la edad de presentación no varía respecto a los tumores esporádicos; observándose mayor frecuencia de carcinoma seroso de alto grado. Los datos sobre VP fundadoras y recurrentes en BRCA1/2, en países de América Latina, plantean la necesidad de reconocer VP fundadoras para disminuir el costo de los estudios genéticos.

Objetivo principal: Correlacionar características clínicas e histopatológicas de pacientes con CM y/o CO que reúnen criterios para cáncer hereditario, con las variantes halladas en BRCA1/2; describiendo rasgos clínicos y tipo tumoral de los casos con variantes patogénicas.

Materiales y Métodos: Análisis transversal, correlacional y observacional en pacientes de Córdoba. Se utilizó la prueba ANOVA, t de Student, tablas de contingencia y prueba exacta de Fisher, el nivel de significancia fue  $\alpha=0,05$ .

Resultados: Se estudiaron 155 mujeres con CM, CO y CM/CO. Se identificaron 40 mutaciones en BRCA1/2. No se encontraron diferencias en edad de diagnóstico entre pacientes con y sin mutaciones en BRCA1/2. Se encontró asociación significativa entre VP

en BRCA1/2 y el tipo de cáncer ( $p=0,003$ ); todos los casos con CM/CO presentaron mutaciones en BRCA1/2. No se encontró asociación significativa entre mutados/no mutados y AP, AF, RE-RP-HER2. El 23.1% y 38.1% de los casos de CM fueron TN en individuos con VP en BRCA 1 y 2 respectivamente. La prevalencia de mutaciones fue 25,8% y la prevalencia de VP noveles del 10,0%. No se encontró correlación entre la ancestría auto percibida y la genética. Al aplicar MSS3 se observó una diferencia significativa entre las pacientes sin VP y con VP en BRCA1/2 ( $p=0,0038$ ), en donde el grupo de pacientes con mutaciones BRCA1/2 tuvieron mayor puntuación de riesgo.

Conclusiones: Las pacientes con CM-VP BRCA1/2 están asociadas con histología ductal, y menor edad de presentación. No encontramos diferencias significativas en la edad de diagnóstico del CM entre pacientes con mutaciones BRCA1 y BRCA2, se observa una mayor proporción de CM TN que en la población en general. En nuestra muestra, la prevalencia de mutaciones en BRCA1/2 entre los pacientes que reúnen criterios para HBOC es del 25,8%, con 10% de VP noveles; no se hallaron VP publicadas como recurrentes en Argentina. MSS3 parece ser una herramienta más efectiva en identificar pacientes con riesgo de portar mutaciones en BRCA1/2.

Palabras claves: Genes, BRCA1, BRCA2, Neoplasias de la Mama Neoplasias Ováricas

## **SUMMARY**

**Correlation between clinical and histopathological manifestations and genetic variants in the BRCA1/2 genes in patients diagnosed with hereditarily breast/ovarian cancer in a series of cases from Córdoba**

Introduction: Hereditary predisposition syndromes to cancer represent 5-10% of cancer cases, the most studied being HBOC, produced by mutations in the BRCA1/2 genes. Among the cases that meet criteria, mutations are identified in 20-30%. The highest percentages are observed in families with background to BC and OC and early ages of presentation; statistical models have also been developed to calculate risk that allow estimating the probability of detecting a mutation in BRCA1/2 genes, such as PENNII and MSS3. There are multiple publications on BC and pathogenic variants (PV) in BRCA1/2 as a prognostic factor, but the results have been inconsistent. In patients with PV in BRCA1, has been observed that the age of diagnosis of BC is usually lower, with a higher frequency of medullary carcinoma, high histological grade, and triple negative tumors (TN).

In opposite, it has been observed that in patients who carry PV in BRCA2, the clinical and anatomopathological characteristics, are like those without germline PV. Regarding OC, the results of observational studies suggest that the age of presentation does not vary with respect to sporadic tumors, observing a higher frequency of high-grade serous carcinoma. The data on founding and recurrent PV in BRCA1/2, in Latin American countries, raise the need to recognize founding PV to reduce the cost of genetic studies.

Main objective: To correlate clinical and histopathological characteristics of patients with BC and/or OC who meet criteria for hereditary cancer, with the variants found in BRCA1/2; describing clinical features and tumor type of cases with pathogenic variants.

Materials and Methods: Cross-sectional, correlational, and observational analysis in patients from Córdoba. The ANOVA test, Student's t test, contingency tables and Fisher's exact test were used, the level of significance was  $\alpha = 0.05$ .

Results: 155 women with BC, OC and BC/OC were studied. 40 BRCA1/2 mutations were identified. No differences in age at diagnosis were found between patients with and without BRCA1/2 mutations. A significant association was found between PV in BRCA1/2 and the type of cancer ( $p = 0.003$ ); all cases with BC/OC presented mutations in BRCA1/2. No significant association was found between mutated/non-mutated and personal and family history, RE-RP-HER2. 23.1% and 38.1% of BC cases were TN in individuals with PV in BRCA1 and 2, respectively. The prevalence of mutations was 25.8% and the prevalence of novel VP was 10.0%. No correlation was found between self-perceived ancestry and genetics. When applying MSS3, a significant difference was observed between patients without VP and with VP in BRCA1/2 ( $p = 0.0038$ ), where the group of patients with BRCA1/2 mutations had a higher risk score.

### Conclusions

Patients with BC-PV BRCA1/2 are associated with ductal histology and a lower age of presentation. We did not find significant differences in the age at diagnosis of BC between patients with BRCA1 and BRCA2 mutations, a higher proportion of BC TN is observed than in the general population. In our sample, the prevalence of BRCA1/2 mutations among patients who meet criteria for HBOC is 25.8%, with 10% new PV; no PV published as recurrent were found in Argentina. MSS3 appears to be a more effective tool in identifying patients at risk of carrying BRCA1 / 2 mutations.

Keywords: Genes, BRCA1 Genes, BRCA2 Breast Neoplasms Ovarian Neoplasms

***CAPITULO I***  
**INTRODUCCION**

# **INTRODUCCION**

## ***Epidemiología del Cáncer de Mama y Cáncer de Ovario***

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente en el mundo, representa un 23% de todas las neoplasias en mujeres y una de las principales causas de mortalidad en los países industrializados, donde su incidencia es creciente. No obstante, la mortalidad asociada, ha descendido desde los años 90, debido al mejor conocimiento de su etiología y avances en la detección precoz y tratamiento (1). El CM, con más de un millón de casos diagnosticados anualmente, es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres de regiones menos desarrolladas y la segunda en regiones más desarrolladas. Se estima que una de cada 8 mujeres tendrá CM a lo largo de la vida, con tasas de incidencia que varían casi cuatro veces entre las diferentes regiones del mundo, van desde 27/100000 habitantes en África Central y Asia Oriental, a 96/100000 habitantes en Europa Occidental (1).

Por otra parte, mundialmente en el año 2018, se diagnosticaron más de 295000 casos de cáncer de ovario, trompa de Falopio y primario peritoneal (CO); este es el cáncer ginecológico con mayor mortalidad, ya que suele diagnosticarse en estadios avanzados. En los países de ingresos más altos es el tercer cáncer ginecológico más común, después del cáncer de útero y de cuello uterino (7/100000 mujeres) y en países de bajos ingresos, es el segundo en frecuencia con 5,7/100000 mujeres (2,3). Según la base de datos nacional de cáncer de los Estados Unidos de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER), las tasas de incidencia de CO son más altas entre las mujeres blancas (11,9/100000), mujeres hispanas (10,3/100000), asiáticas / isleñas del Pacífico (9,4/100000), negras (9,2/100000) o indígenas estadounidenses / nativas de Alaska (8,1/100000)(4,5).

En América Latina, según Globocan 2021, Argentina presenta la incidencia más alta en CM, con 73 casos cada 100000 habitantes (73/100000) y también de CO con 7,9/100000 (6,7). En Córdoba, el Segundo reporte de Cáncer 2017: Incidencia y Mortalidad 2004-2013 realizado por el Registro Provincial de Tumores de Córdoba, menciona una incidencia de CM del 66,9/100000, con 1541 diagnósticos nuevos en 2013 y CO con una incidencia del 7,9/100000 y 165 diagnósticos nuevos en 2013 (8).

## ***Factores de riesgo para CM y CO***

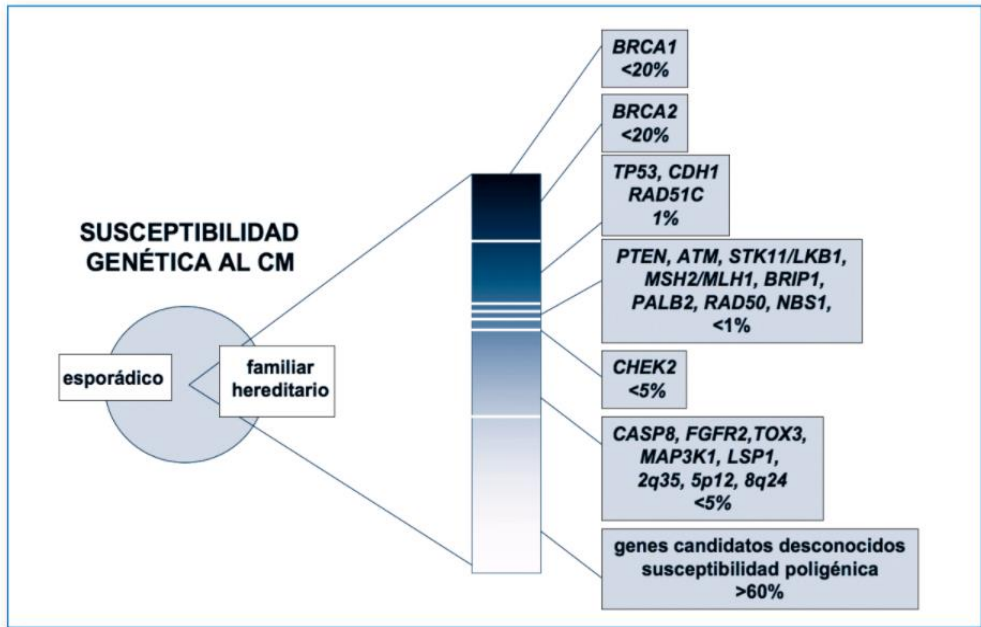
Múltiples estudios epidemiológicos, identifican factores de riesgo tanto genéticos como hormonales o medioambientales, relacionados al CM y CO. En mujeres premenopáusicas, se destacan como factores de riesgo para CM la edad mayor a 50 años, la elevada densidad de la glándula mamaria, los antecedentes mamarios previos y el número de parientes de primer grado con CM.

En el CO, el riesgo se eleva con la edad (con un aumento de la incidencia en la quinta década de la vida) y con la nuliparidad. El mayor factor de riesgo conocido, corresponde a los antecedentes familiares de la enfermedad, lo cual sugiere el predominio del componente genético sobre el medioambiental (7).

El riesgo de CM se duplica en parientes de primer grado de mujeres con CM, mientras que el de CO se triplica con parientes afectados de esta enfermedad, comparadas con mujeres sin antecedentes familiares. Ambos tipos de neoplasia comparten factores etiológicos, puesto que el riesgo de padecer CM, aumenta en mujeres con CO y viceversa, formando parte de un mismo síndrome oncológico familiar (7).

Los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer representan entre un 5-10% de todos los casos de cáncer y uno de los más estudiados es el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (HBOC), responsable del 30-50% de los casos de CM/CO. En los últimos años, el rápido avance en la tecnología de secuenciación, hallaron nuevos genes de susceptibilidad para CM y/o CO, de moderada y alta penetrancia como se muestra en la Figura 1. Entre ellos podemos mencionar a los genes de susceptibilidad a cáncer de mama tipo 1 y 2 (BRCA 1/2), al gen socio PALB2 y localizador del gen BRCA2 ubicado en el cromosoma 16p que codifica una proteína de unión a BRCA2, la proteína supresora de tumores p53 (TP53), gen de la quinasa de punto de control 2 (CHEK2), gen de la serina/treonina quinasa 11 (STK11), gen de la caderina 1 (CDH1), entre otros (9).

En la Figura 1 se muestran los genes de susceptibilidad al CM conocidos actualmente.



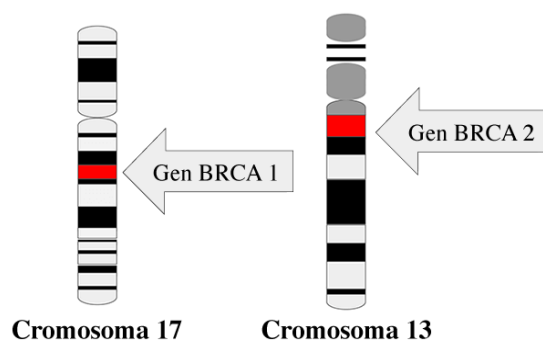
**Figura 1.** Genes de susceptibilidad al CM conocidos actualmente. Recuperada de: Orland Díez Gibert, Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario y susceptibilidad genética al cáncer de mama: Aspectos moleculares. Módulo III. Síndromes de Cáncer Hereditario. Sociedad Española de Oncología. Manual versión 2010, pág.385.

## ***Genes de predisposición hereditaria al cáncer***

Distintos procedimientos permiten identificar alelos de susceptibilidad al CM y/o CO en diversos loci. Según su frecuencia en la población y el riesgo que confieren, pueden agruparse en alelos de penetrancia alta (muy infrecuentes), moderada (infrecuentes) o baja (frecuentes). Alrededor de un 5-10% de los casos de CM (10) y entre un 13-18% de los diagnósticos de CO, son causados por una variante patogénica (mutación) en los genes BRCA1/2 (11–13). Las mutaciones germinales o variantes patogénicas en estos genes son las responsables de la mayoría de los casos de HBOC y se pueden encontrar en 2/3 de los casos de CM hereditario y en un porcentaje mayor entre los casos de CO. HBOC está caracterizado por un aumento del riesgo para CM en hombres y mujeres, CO (incluye tumores de la trompa de Falopio y primario peritoneal) y, en menor medida, otras neoplasias como cáncer de próstata, páncreas y melanoma.

## Aspectos moleculares de los genes BRCA 1/2

Los genes que más frecuentemente se asocian a HBOC son el BRCA1 y BRCA2, ambos, son genes supresores de tumores, que codifican proteínas esenciales en la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Como se muestra en la Figura 2, el gen BRCA1, está localizado en el brazo largo (q) del cromosoma 17 en la posición 21 y su proteína está relacionada con el sistema de detección y reparación de los daños del ADN (14). Un gen BRCA1 mutado produce una proteína que funciona incorrectamente y no está en condiciones de ayudar a corregir las mutaciones que se producen en otros genes. Estos defectos se acumulan y pueden permitir a las células proliferar de manera descontrolada favoreciendo el desarrollo de tumores. Por otro lado, el BRCA2, está localizado en el brazo largo (q) del cromosoma 13 en la posición 12.3 y la proteína que codifica está implicada en la reparación del daño cromosómico, con un importante papel en la reparación libre de errores de corte en la doble hebra de ADN (7). La proteína BRCA2 se une y regula a otra proteína producida por el gen Recombinasa (RAD51) para arreglar cortes del ADN, estos cortes, generalmente, se producen por causas externas (radiación natural, médica, explosiones ambientales, etc.); pero también puede ocurrir cuando los cromosomas intercambian material genético durante la meiosis (2). Mediante la reparación de ADN, producido por BRCA1/2, se logra el mantenimiento y la estabilidad del genoma humano, evitando peligrosas reorganizaciones génicas que pueden conducir al desarrollo de diversos tumores (15).



**Figura 2.** Localización cromosómica de los genes BRCA1/2. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2017/brca-mutacion-cancer-riesgo>.



## ***Tipos de variantes patogénicas en los genes BRCA1/2***

La mayoría de las mutaciones en los genes BRCA1/2, consisten en pequeñas inserciones o deleciones, que provocan un cambio en el marco de lectura (frameshift) de la secuencia de ADN, dando lugar a un codón de parada prematuro. También se han descrito sustituciones que originan, directamente, codones de parada (nonsense). Ambos tipos de alteraciones generan presuntamente proteínas no funcionales o bien la degradación (decay) de los ácidos ribonucleicos mensajeros (mRNA) alterados. También es posible encontrar variantes patogénicas en lugares de corte y empalme de exones, que alteran el proceso de eliminación de intrones (splicing), y causan la pérdida completa o parcial de exones, o la inserción de secuencias intrónicas en el transcrito generado. Se han identificado también grandes deleciones o duplicaciones de fragmentos de la secuencia, mediante técnicas capaces de cuantificar la dosis alélica de cada uno de los fragmentos, aunque su frecuencia supone menos del 10% de todas las mutaciones detectadas (7).

Se ha descrito que las mutaciones de BRCA1 situadas en la parte central del gen se asocian a un menor riesgo absoluto de CM y las localizadas más allá del nucleótido 4.184 a menor riesgo de CO; o bien que el riesgo de CM es mayor para las mutaciones ubicadas en el extremo 3' del gen. En BRCA2 existe una región central OCCR (Ovarian Cancer Cluster Region) en el exón 11 (nucleótidos 3.059 a 6.629), que parece asociarse a una mayor proporción de CO respecto a CM, comparada con otras zonas del gen (7).

## ***Frecuencia de variantes patogénicas en BRCA1/2***

En las mujeres, el riesgo de desarrollar CM a lo largo de la vida, es del 12% para la población en general, mientras que para las personas portadoras de una mutación en los genes BRCA1/2 asciende hasta un 87%; con respecto al CO, el riesgo a lo largo de la vida es del 1-2% y en los casos con HBOC se eleva al 63%. Las neoplasias de próstata, páncreas y el melanoma triplican su riesgo en portadores de mutaciones en los genes mencionados (2). En este aspecto es interesante mencionar que las mujeres con ascendencia judíos asquenazíes (JA) (16) y diagnóstico de CM o CO, tendrían una prevalencia de mutaciones fundadoras BRCA1/2, entre el 10% y 41%, respectivamente, con lo cual, tienen un riesgo del 2,5% de portar 1 de 3 mutaciones fundadoras de BRCA1/2 (BRCA1: 185delAG [c.68\_69delAG], BRCA1 5382insC [c.5266dupC], o BRCA2 6174delT [c.5946delT])(8,9). Entendiéndose como mutación fundadora a una o más mutaciones específicas en esa población, que han sido heredadas de un ancestro común y que se han

ido amplificando a través de las generaciones, debido al aislamiento geográfico de la población (17–19). Se estima que la prevalencia de individuos portadores de mutaciones en BRCA1/2, en la población en general, es del 0,11– 0,32% para BRCA1 y 0,12–0,69% para BRCA2; esta estimación surge a partir de información del Reino Unido, Estados Unidos y Canadá (20). Considerando la baja frecuencia, los análisis poblacionales no son costo-efectivos. Por este motivo es necesaria la selección de individuos y familias, en las que existe una probabilidad razonable de detectar una mutación, que tenga beneficios clínicos (21).

En general, se identifican mutaciones patogénicas entre un 20-30% de los casos estudiados. Los porcentajes más altos se observan en familias con 3 o más casos de CM y CO y disminuye en familias sólo con casos de CM (10-15%), o mujeres jóvenes sin antecedentes (<5%). La presencia de CO eleva la probabilidad de variantes patogénicas, sobre todo en BRCA1, incluso en familias con pocas mujeres afectadas (7).

En publicaciones de los últimos años, diversos autores reportan prevalencias de mutaciones en los genes BRCA1/2 entre 20-30%, con hallazgos de mutaciones noveles del 10-15%; entendiéndose como mutación novel, al cambio en la información genética que no ha sido previamente descrita (6,9,22–25).

## ***Indicación de estudios moleculares en CM y CO***

La frecuencia de detección de mutaciones en BRCA1/2, depende del método usado para el análisis y de la probabilidad del individuo analizado de ser portador, según sus antecedentes personales y familiares de cáncer y su origen étnico (7). Aunque los criterios de selección pueden variar, en general se incluyen: número de casos de CM o CO en la familia, menor edad de aparición o presencia de CM bilateral o género masculino. Todas estas variables, se contemplan en los modelos estadísticos generados, para calcular la probabilidad de detectar una mutación.

En la práctica clínica se utilizan guías que detallan qué individuos son considerados candidatos a realizar estudios genéticos germinales para síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, las más utilizadas son las guías clínicas de la Red Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCCN) y las de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO). Las recomendaciones se detallan en el apéndice, pero las principales características según NCCN y ESMO son: mayor incidencia de cáncer en el grupo familiar, ocurrencia del mismo tipo de tumor en distintos familiares, edad temprana de aparición del cáncer (10 a 20 años

antes que la aparición del mismo tumor, pero de origen esporádico), bilateralidad en el caso de afectación de órganos pares y aparición de varios cánceres en el mismo individuo.

Se han desarrollado diversos modelos estadísticos para el cálculo de riesgo (Boadicea, BRCAPRO, Manchester, IBIS, Myriad II, PENNII) que permiten estimar la probabilidad de detectar una mutación en los genes BRCA1/2. Estos modelos consideran la localización del tumor, la edad al diagnóstico y la historia familiar para elaborar la probabilidad de portar una mutación y, en algunos casos como en el sistema de puntuación de Manchester, se agregan detalles sobre las características histopatológicas de los tumores (26–28).

El modelo PENNII fue desarrollado por la Universidad de Pensilvania en 1997. En 2010 fue actualizado y puesto en línea (PENNII). La universidad de Pensilvania evaluó la utilidad del modelo matemático basado en otros cuatro modelos, incluidos LAMBDA, BRCAPRO, tablas PENNII (Couch) modificadas y tablas Myriad II, recopiladas por Myriad Genetics Laboratories. Para calcular el riesgo, el modelo matemático, tiene en cuenta antecedentes personales y familiares de cáncer, edad de presentación de los tumores, lateralidad y ascendencia. El rendimiento de los resultados de PENNII, se evaluó mediante el área bajo la curva (AUC) de sensibilidad frente a especificidad. Las AUC del modelo PENNII fueron más altas para predecir mutaciones en BRCA1 que para BRCA2 (81 frente a 72%) y el AUC global fue del 78,7% (29).

El sistema de puntuación de Manchester (MSS3), ha sido validado como un método útil para identificar pacientes y familias que deben ser referidas para asesoramiento y pruebas genéticas, de manera rápida y fácil para los profesionales de salud (30). La tercera y más reciente revisión del MSS3, la cual incluye ajustes adicionales para el cáncer de mama triple negativo, cáncer de ovario seroso de alto grado y HER2, demostró ser una herramienta efectiva y sencilla para la identificación de pacientes con mutaciones BRCA1/2 (26). En la publicación de Antoniou y Easton (20) compararon cinco modelos de predicción BRCA1/2 en un conjunto de datos (1.934 familias). El modelo BOADICEA basado en la web, BRCAPRO, IBIS, tablas Myriad y MMS3, mostraron áreas bajo la curva (AUC) con valores aceptables en especificidad para detectar una mutación en los genes BRCA1/2. Lindor (2010) encuentra una estadística comparable de AUC 0,79 que sugiere que el modelo PENNII, es clínicamente, tan relevante como la mayoría de los modelos (29). Por lo anteriormente descrito, se puede considerar MMS3 y al Modelo PENNII, como dos herramientas válidas para cálculo de riesgo de portar mutaciones en BRCA1/2 entre otras.

## ***Diagnóstico de HBOC***

El diagnóstico de HBOC, se confirma con la identificación de una variante patogénica o probablemente patogénica (VP) o mutación de origen en los genes BRCA1/2, mediante estudios moleculares. Las pruebas moleculares disponibles incluyen, secuenciación completa de BRCA1/2 (detecta el 80% de las variantes) y deleciones y duplicaciones por amplificación de ligandos múltiples (MLPA), que detecta el 10% de las variantes. En personas con ascendencia JA, se sugiere iniciar el estudio usando el panel Askenazi que incluye las tres mutaciones más frecuentes en dicha población (2).

Las estimaciones de la penetrancia, es decir, la probabilidad de que una persona con una mutación en el gen BRCA 1/2 muestre signos y síntomas de la enfermedad, varía considerablemente en función del contexto en el cual se analice, las que se reportaron inicialmente estaban sobreestimadas, dado que se basaban en familias de alto riesgo seleccionadas por la presencia de múltiples casos afectados por neoplasias de mama y ovario (19). En 1995, Easton y col. (31) así como posteriormente Antoniou e Easton en 2006 (20), estimaron un riesgo acumulado de CM a lo largo de la vida superior al 80%. Sin embargo, estas estimaciones probablemente no puedan ser aplicables a familias con agregación familiar de cáncer menos severo, o en casos incidentales, como se ha ilustrado en estudios realizados en pacientes no seleccionados con CM, cuyas estimaciones han sido entre el 40% al 60% (6). Además, la penetrancia también puede ser variable dentro de mujeres de una misma familia; esto sugiere que no hay un riesgo exacto aplicable a todos los individuos portadores de mutaciones, y que este riesgo puede estar influenciado por heterogeneidad alélica, genes modificadores y factores ambientales y hormonales o epigenética (15,32).

## ***Características clínicas e histopatológicos del CM en individuos con HBOC***

Las proteínas BRCA1 y BRCA2, se expresan en la mayoría de los tejidos y células, lo que sugiere que su especificidad fenotípica patológica, restringida al tejido mamario y ovárico, no está determinada por el patrón de expresión. Ambas proteínas, actúan en las vías de reparación del ADN y su inactivación mediante mutación origina inestabilidad genética, provocando indirectamente, la aparición del tumor por acumulación de mutaciones en otros genes reguladores directos del ciclo celular. La frecuente pérdida del

alelo sano correspondiente, en los tumores de mama y ovario de portadoras de mutaciones, o la supresión del crecimiento tras la sobreexpresión de BRCA1, similar a la observada con otros genes supresores conocidos, como TP53 o RB1, reafirma esta hipótesis (7).

Los tumores de mama, debidos a mutaciones heredadas en BRCA1/2, difieren de los esporádicos y de los casos con recurrencia familiar en sus características morfológicas, inmunofenotípicas y moleculares. Es más frecuente la presencia de características clínico-patológicas adversas en los casos con mutaciones; no obstante, dichos tumores presentan mayor sensibilidad y respuesta a tratamientos oncoespecíficos (quimioterapia con agentes alquilantes y platinos) (17). Existen múltiples estudios que han investigado CM y la presencia de VP en los genes BRCA1/2 como factor pronóstico, pero los resultados han sido inconsistentes (6,32–34). La mayoría de los tumores de mama, en pacientes con mutaciones, son carcinomas ductales invasores (CDI), aunque se reconoce al carcinoma ductal in situ como parte del espectro de neoplasias asociadas a BRCA1/2, con una frecuencia controvertida comparada con la del CM esporádico. En aquellos pacientes con mutaciones en BRCA1 se ha observado que, la edad de diagnóstico del CM suele ser menor; la histología de los tumores difiere con respecto a los tumores esporádicos, observándose carcinoma medular con más frecuencia, alto grado histológico, receptores hormonales (RH) para estrógenos (RE) y progesterona (RP) negativos, HER2 no sobre expresado y mayor frecuencia de tumores triple negativos. Por el contrario, se ha observado que en pacientes portadoras de mutaciones en BRCA2, las características clínicas y anatomopatológicas son similares a las que no poseen mutaciones germinales y parecen asociarse a una mayor presencia tubular, menores índices mitóticos y márgenes continuos expansivos (6,35,36).

La expresión de marcadores basales o mioepiteliales (citoqueratinas 5, 6, 14 y 17, EGFR, P-cadherina, HIF-1a y caveolina 1) es más frecuente en tumores BRCA1 que en tumores BRCA2 y esporádicos. Según estas evidencias, algunos modelos incorporan ER, CK5/7, Ki67, EGFR y otros biomarcadores a las características clínicas y a la historia familiar, para mejorar la identificación de pacientes portadoras de mutaciones (31,36). Con esta información se ha sugerido la posibilidad de que la expresión inmunohistoquímica del CM basal-like, puede ayudar a identificar individuos o familias con mutaciones germinales, sin embargo, los resultados del estudio de Collins y col. (37) sugieren que el uso de marcadores basales no son un factor predictivo del estado BRCA1.

Los pacientes con historia familiar de neoplasias, sin mutaciones en BRCA1/2, muestran tumores con grados histológicos bajos y son inmunohistoquímicamente similares

a los esporádicos, constituyendo un grupo heterogéneo en donde la interacción de múltiples genes de baja penetrancia juega un rol importante en el desarrollo de la recurrencia del cáncer familiar. En cuanto al CM esporádico, aunque no suelen identificarse mutaciones en ninguno de los dos genes, pueden existir mecanismos diversos que originan la alteración funcional de BRCA1/2, en estos tumores. Existen similitudes genéticas e inmunohistoquímicas, entre los tumores BRCA1 y los CM esporádicos de tipo basal, que podrían atribuirse a disfunciones en la vía BRCA1. A su vez, se han descrito diversos genes regulados por la expresión de BRCA1 y relacionados con la carcinogénesis mamaria como MYC y ciclina D1 (responden a estrógenos y se sobre expresan en tumores de mama), STAT1 y JAK1 (transductores de señales) laminina 3A (proteína de la matriz extracelular) e ID4 (inhibidor de activadores de la transcripción y a su vez regulador negativo de la expresión de BRCA1) entre otros (7).

En tumores esporádicos, con características similares a las de pacientes con HBOC, se observa una menor expresión de BRCA1 y se han sugerido otros mecanismos de control de la expresión y de su inactivación, como la ubiquitinización de la proteína o la metilación de secuencias promotoras del gen. El silenciamiento de BRCA1, por la metilación del promotor, se ha descrito en un 10– 30% de los CM esporádicos, asociada a un alto grado histológico, tipo medular y ausencia de RE y RP, todas ellas características propias de tumores BRCA1 y esporádicos basales. Se ha observado también una alta correlación entre la expresión de queratinas basales y la sobreexpresión de ID4 (regulador negativo de la expresión de BRCA1) y una correlación inversa entre la expresión de BRCA1 e ID4. Estos datos sugieren, que una proporción significativa de CM esporádicos, con un fenotipo predominantemente basal y triple negativo, puede tener alterada la vía de BRCA1 (7). La alteración de la vía de BRCA2 podría producirse a través del gen EMSY, cuya amplificación se ha descrito en menos del 20% de los CM y CO esporádicos. EMSY se une a BRCA2 silenciando su actividad simulando los efectos de la inactivación de BRCA2 (7).

### ***Características clínicas e histopatológicas del CO en individuos con HBOC***

Con respecto al CO, más del 90% de las neoplasias en portadoras de mutación en BRCA1 tienen histología serosa, comparado con un 50% en mujeres sin mutación en BRCA1; generalmente son de alto grado, y bilaterales (38). Los resultados de estudios observacionales sugieren mejor sobrevida (SV) en los individuos portadores de mutaciones

en BRCA1/2 comparado con los no portadores (13). Aquellos pacientes que portan mutaciones en los genes BRCA tienen mejor respuesta al tratamiento y mejor supervivencia libre de progresión de enfermedad a los 6 meses comparado con aquellos que no tienen mutaciones en estos genes (14,9% vs 31,7%;  $p < 0,0001$ ) (11). Un gran estudio de casos y controles publicado en 2012 informó mayor respuesta a la terapia con platino, mejor SV y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en aquellos pacientes HBOC, curiosamente en este grupo, se observaron más pacientes con cáncer epitelial de ovario platino sensible que platino resistentes (18).

Existen cinco subtipos histológicos de adenocarcinoma de ovario: seroso papilar de alto grado, endometriode, mucinoso de células claras y seroso papilar de bajo grado. Las mutaciones en BRCA1/2 están comúnmente más asociadas a la histología serosa papilar de alto grado y también se observa mayor frecuencia de linfocitos intraepiteliales, marcada atipia nuclear y abundante mitosis (18).

### ***Importancia clínica de los estudios genéticos***

Actualmente existen tratamientos oncoespecíficos para pacientes con HBOC; en estos casos, la indicación de realizar estudios moleculares para los genes mencionados está basada en guías clínicas, como ESMO o NCCN, que tienen en cuenta antecedentes personales y familiares.

El diagnóstico de HBOC en una familia tiene gran importancia clínica; durante la última década se han publicado numerosos estudios que investigan la eficacia de las diferentes estrategias preventivas en portadoras de mutaciones en BRCA1/2, desde la prevención primaria, principalmente quimio prevención, cirugías reductoras de riesgo (mastectomía bilateral y salpingooforectomía bilateral) y estrategias de prevención secundaria que van dirigidas a la detección precoz del CM y CO, con el objetivo de conseguir un mejor pronóstico de la enfermedad. En la Tabla 1 se muestran las estrategias reductoras de riesgo y nivel de evidencia de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (NCCN). Estas estrategias deberían definirse en un equipo multidisciplinario ya que tienen un alto impacto en la calidad de vida del paciente y no es posible generalizar las recomendaciones y sugerencias (7).

**Tabla 1:** Estrategias reductoras de riesgo de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (NCCN).

Estrategia	Nivel evidencia/* Grado recomendación	Edad de inicio
Autoexploracion mamaria	IV/ C	18 Años / mensual
Exploracion clinica	IV/C	25 años/ semestral
Mamografia y RMI mamaria	Ila/ B	25 años/ anual
Salpingo-ooforectomia bilateral profilactica	III/ B	35-40 años
Mastectomia bilateral profilactica	III/B	?
Ecografia transvaginal	IV/C	35 años/ semestral

*\* utilizadas por la American Society of Clinical Oncology*

También se debe considerar la vigilancia de otras neoplasias como cribado para cáncer de próstata con Antígeno Prostático Específico (PSA) desde los 45 años, control dermatológico para Melanoma Maligno temprano y screening para cáncer de páncreas con estudios de imágenes (2,17,19). Estas recomendaciones se definen de acuerdo con el espectro de neoplasias presentes en la familia y siempre deben definirse en el marco de un equipo interdisciplinario.

### ***Variantes patogénicas en BRCA1/2. Mutaciones recurrentes y fundadoras***

Una mutación recurrente se puede definir como el cambio en la información genética que se observa en familias no emparentadas y en poblaciones de manera repetida o con una frecuencia más alta de la esperada. Los análisis de haplotipos (conjunto de alelos o marcadores localizados en un mismo cromosoma en zonas cercanas y flanqueantes al gen de interés), han demostrado que las mutaciones recurrentes provienen de un único ancestro portador. Estas variantes “fundadoras” se iniciarían en individuos de una población pequeña, con cierto grado de endogamia, que permite el aumento de su presencia en generaciones sucesivas, pasando a ser alteraciones altamente recurrentes o incluso, características de un grupo étnico particular y asociadas a zonas geográficas más o menos definidas. Por ejemplo, las mutaciones 185delAG y 5382insC en BRCA1 y 6174delT en BRCA2 son características de población JA (7). Referido a este tema, el estudio publicado en 2018 sobre espectro de mutaciones en el mundo (39), menciona que las variantes patogénicas más comunes en todo el conjunto de datos fueron las mutaciones fundadoras asquenazí y que, en parte, la alta frecuencia de estas mutaciones, es consecuencia de los paneles que facilitan las pruebas de estas tres variantes patogénicas, en mujeres de ascendencia judía. Los dos cambios mencionados en BRCA1 también son relativamente

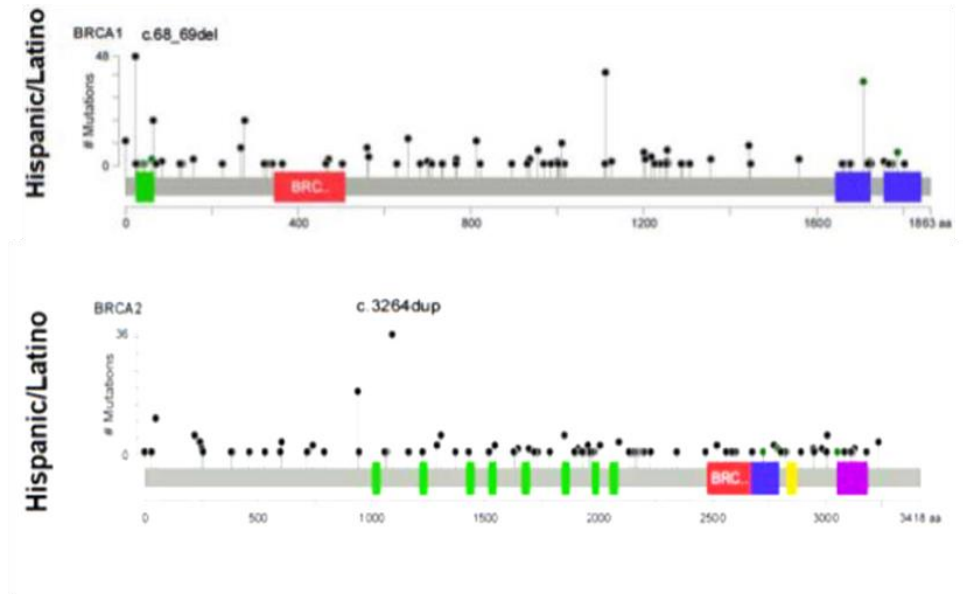


comunes en regiones con una baja proporción de personas que se identifican a sí mismas como judías (por ejemplo, Hungría, República Checa, Francia, Alemania, Italia, Polonia, España, Rusia y Reino Unido). BRCA1 c.5266dup es una mutación fundadora que se habría originado hace 1800 años en Escandinavia/Norte de Rusia, entrando en la población JA hace 400-500 años, y por lo tanto, tiene orígenes y un patrón de propagación independiente (40). En esta misma publicación, se menciona el uso de haplotipos para determinar el origen de BRCA1 c.68\_69delAG en poblaciones con baja proporción de ascendencia judía. En algunas zonas, como los hispanos en Estados Unidos y América Latina, está asociado con el haplotipo JA en Pakistán y Malasia, donde BRCA1 c.68\_69del es una mutación recurrente que, parece haber surgido de forma independiente. Al igual que en varias familias británicas el "haplotipo de Yorkshire" que es diferente tanto de la judía como de los haplotipos indio-pakistaníes.

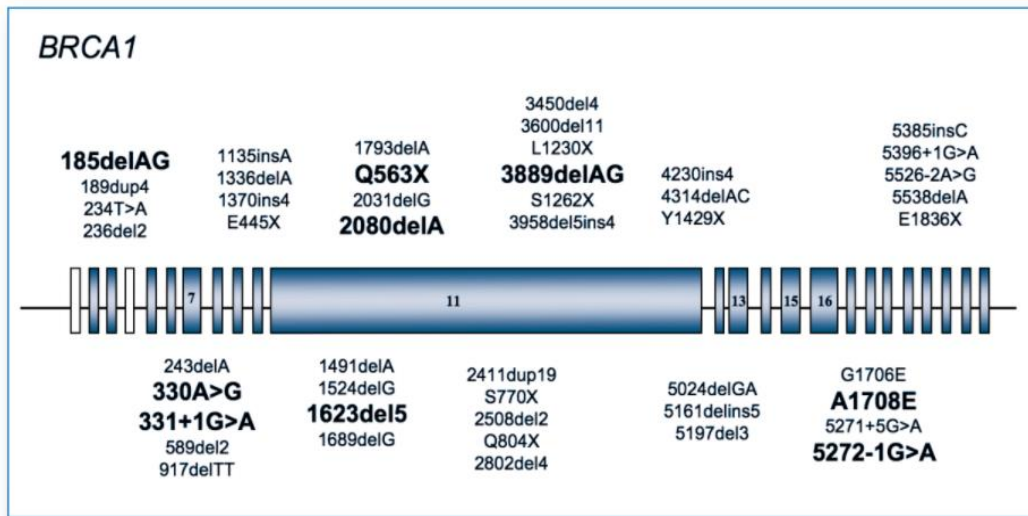
Diversos países publican mutaciones fundadoras en su población, como es el caso de Islandia, BRCA2 c. 771\_775del, en Quebec se mencionan otras mutaciones fundadoras: BRCA1 c.4327C> T y BRCA2 c. 8537\_8538del, esta última también es la más común en familias de alto riesgo en Cerdeña. La VP en BRCA1 c.181T> G se observó en Europa Central (Austria, República Checa, Alemania, Hungría, Italia y Polonia), pero también en Estados Unidos, Argentina, Letonia, Lituania e Israel (40).

El reordenamiento en BRCA1 c.548-?4185+? Del (ex9-12del) es una mutación fundadora importante en México, con hallazgos de un haplotipo común y una edad estimada en 74 generaciones (~ 1500 años) (39,41). Otra mutación recurrente conocida en BRCA1 es c.3331\_3334 en la población colombiana, aunque su frecuencia varía en las distintas publicaciones (9,39). BRCA2 c.2808\_2811del también se observó con frecuencia, en Francia, Colombia y en otros países de Europa occidental y meridional. BRCA2 c.6275\_6276del fue una mutación recurrente en Australia, el Reino Unido, Bélgica, España, Países Bajos y América del Norte. Esta mutación, se estima que tuvo su origen hace 52 generaciones, a partir de un solo fundador. También se puede mencionar la mutación c.115T> G (Cys39Gly) descrita en groenlandeses y c.2641G> T y c.7934del reportada como fundadoras en africanos de Sudáfrica (39).

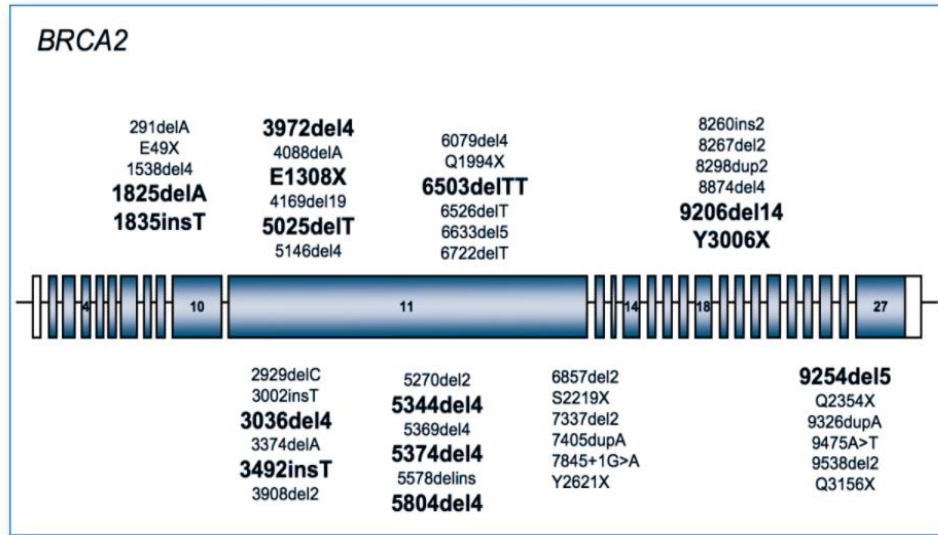
Como se muestra en las Figuras 3, 4, 5, y 6 existen diversas publicaciones que muestran la localización de mutaciones en los genes BRCA 1/2 en población latina, española y mexicana.



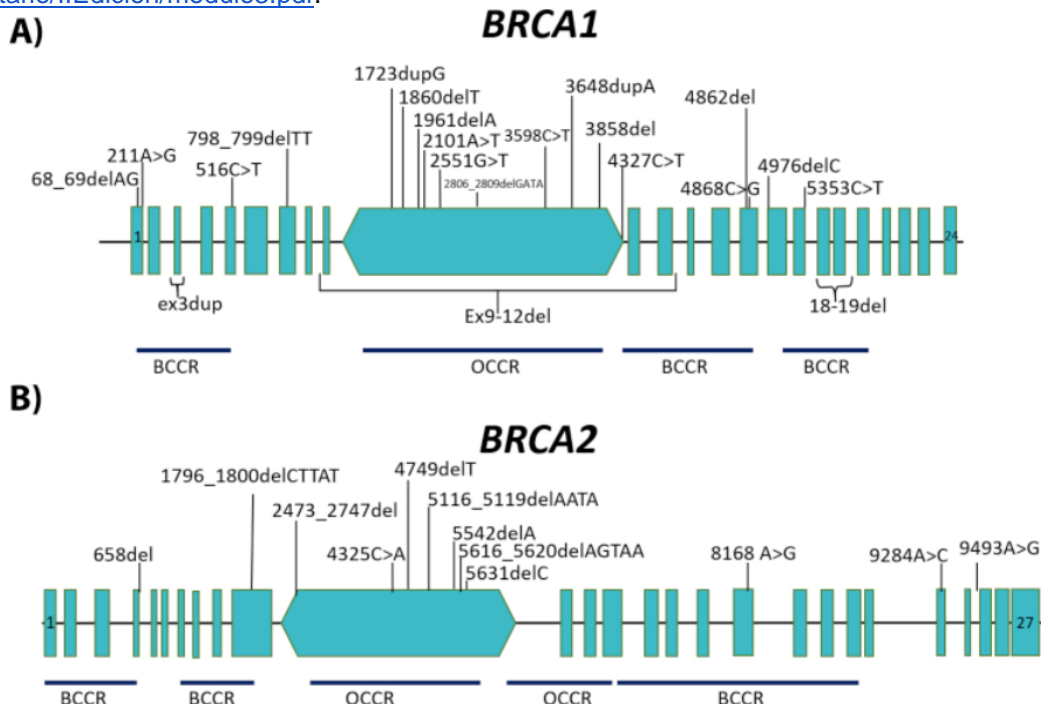
**Figura 3.** Localización de variantes patogénicas en gen BRCA1 y 2 en latinos e hispanos. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29446198>.



**Figura 4.** Localización de mutaciones en el gen BRCA1 en familias españolas. Estructura del Gen BRCA1 y algunas de las mutaciones identificadas en familias españolas con HBOC. Se describen en mayor tamaño las mutaciones recurrentes. Recuperado de <http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/cáncerHereditario/IIEdicion/modulo3.pdf>.



**Figura 5.** Localización de Mutaciones en el gen BRCA2 en familias españolas. Estructura del Gen BRCA2 y algunas de las mutaciones identificadas en familias españolas con HBOC. Se describen en mayor tamaño las mutaciones recurrentes. Recuperado de <http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/cáncerHereditario/IIEdicion/modulo3.pdf>.



**Figura 6.** Localización de mutaciones en los genes BRCA1/2 en familias mexicanas. Localización de las 34 mutaciones detectadas en los genes BRCA1/2. A) localización de las 22 mutaciones en BRCA1 reportadas. B) Localización de las 12 mutaciones detectadas en BRCA2. OCCR: regiones cluster para CO BCCR: regiones cluster para CM. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869745/>.

## ***Variantes patogénicas en los genes BRCA1/2 y ascendencia***

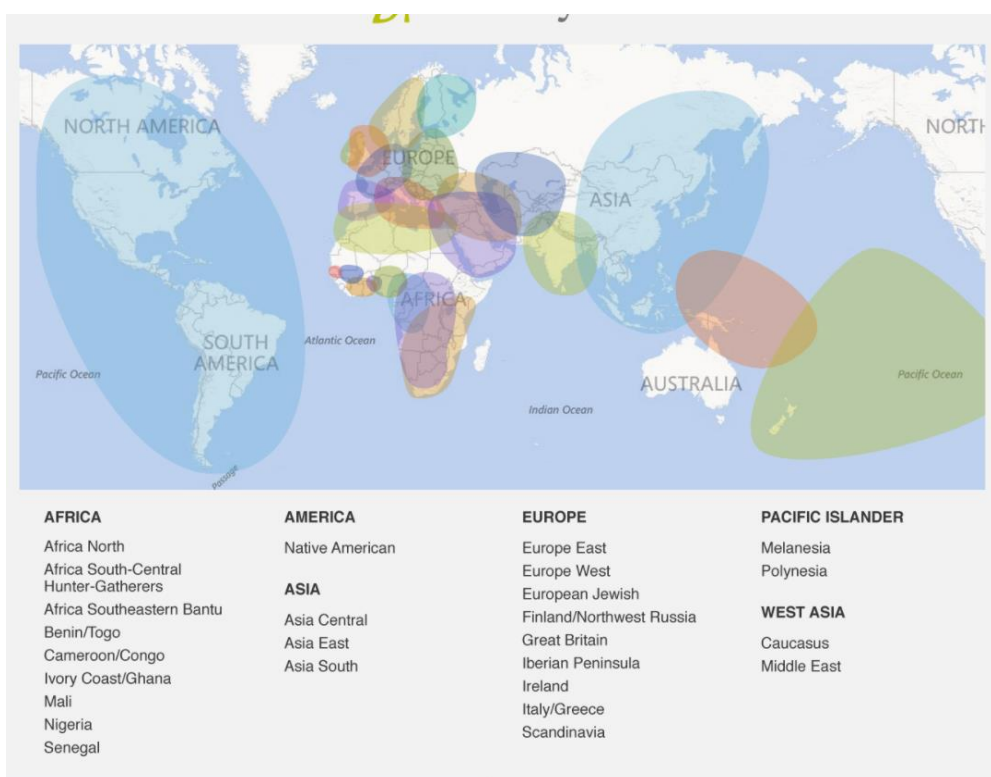
Existen revisiones de las mutaciones BRCA1/2 en América Latina y el Caribe en donde se concluye que el espectro de mutaciones, varía de acuerdo a la diversidad étnica de los países, entre los cuales se menciona Argentina (42). En Argentina existe una gran variabilidad en la ascendencia genética, definida como el estudio de la diferenciación genética poblacional mediante polimorfismos genéticos (puntos o sites) de nuestro genoma que presentan formas alternativas en las poblaciones. Diversos autores, han estudiado la proporción de ancestría a nivel continental a partir de diversos marcadores, entre ellos los genes GM/KM, el ADN mitocondrial, marcadores moleculares uniparentales y polimorfismos (43). Una gran cantidad de estudios han determinado la composición de marcadores con información ancestral de la población; en el centro de Argentina, particularmente en Córdoba y San Luis, se observó que predomina el componente Europeo y Nativo Americano (43); en otros estudios se observó diferente mezcla genética de acuerdo a la región geográfica. En provincia de Chubut, una publicación de 2009, registró un 59,6%, 36,7% y 3,8% de contribuciones europea, indígena y africana, respectivamente; a su vez, el 70% de los haplogrupos mitocondriales estudiados, fueron de origen amerindio (44). En todos los estudios se observa predominancia de componente europeo, sin embargo, se observan diferencias en el componente aborigen y africano. En el caso del Área Metropolitana de Buenos Aires el componente aborigen fue del 15% y del 19% en Bahía Blanca, mientras que el componente subsahariano fue similar en ambas urbes, con valores en torno al 4%. En la ciudad de La Plata, Martínez Marignac y col (45) observaron un mayor aporte indígena (26%) y africano (6,5%). En el noroeste de nuestro país, en cambio, han sido detectados valores superiores de contribución autóctona (40%) y africana (10%), utilizando marcadores de HLA en muestras de Jujuy, Salta, Tucumán, Santiago del Estero, Catamarca y La Rioja (46). Con respecto al ADN mitocondrial, el 43,6% de los haplogrupos analizados en el área metropolitana de Buenos Aires corresponden a linajes amerindios, siendo ese valor del 46,7% en Bahía Blanca y 45,6% en la ciudad de La Plata (43). La ascendencia de los pacientes que portan variantes patogénicas podría variar de acuerdo al área geográfica, en 2020 Luisi et al. (47), publicaron un artículo sobre ancestría en Argentina, en donde concluyen que la ascendencia europea en las poblaciones argentinas modernas, se explica principalmente por los orígenes del sur de Europa. La ascendencia africana tiene tres componentes principales, el occidental y la influencia bantú son claramente los más representados, pero también se encuentra un origen oriental que explica parte de la

ascendencia africana en Argentina y representa hasta el 30%. Con respecto a la ascendencia nativa americana, la población argentina comparte, en proporciones variables, tres componentes: Andes centrales, Chile Central/Patagonia y Bosques Subtropicales/Tropicales. En su publicación, apoyan la hipótesis de que la ascendencia nativa americana en la región centro-occidental de Argentina puede derivar de un cuarto componente que divergió temprano de los otros componentes americanos, y mantuvo un estrecho vínculo con el componente Chile Central/Patagonia.

En 2016 (42) se publicó una revisión sobre mutaciones fundadoras y recurrentes en BRCA1/2 en países de América Latina, allí se plantea la necesidad de determinar las mutaciones fundadoras en esta región, para disminuir el costo de los estudios genéticos. Específicamente, en Argentina, se menciona el hallazgo de mutaciones fundadoras en pacientes con ascendencia JA con una alta frecuencia 42,5% (17/40) y en el grupo de pacientes no JA, se describen 57 de 134 mutaciones deletéreas. En 2012 se reportó el primer trabajo sobre mutaciones en BRCA1/2 en Argentina (48) en donde se mencionaron 96 mutaciones halladas en 94/134 pacientes; y en 2017 se publicó un artículo sobre 940 pacientes estudiados en Argentina que reunían criterios para CM/CO hereditario, en el cual, se hallaron variantes patogénicas en el 19,04% y de ese total, 12,3% fueron noveles (49). Posteriormente, Jara y col. en 2017 (50) sobre mutaciones en América Latina, hacen referencia a los hallazgos de Solano y col. (49,51), que mencionamos anteriormente referido a Argentina, y en su conclusión, reportan que el espectro de mutaciones BRCA1/2 varía ampliamente en diferentes poblaciones de centro y Sudamérica, lo que puede ser debido a los patrones de diversidad étnica, que se encuentran asociados con diversos eventos de migración y asentamiento, ya que las poblaciones de un país no resultan homogéneas, y en cada subgrupo se encuentra una distribución étnica y estructura genética diferente. La misma composición genética no se puede extrapolar en diversas subpoblaciones. Las pruebas de detección genética para el CM en estas regiones no deben basarse en una única prueba con paneles de variantes genéticas definidas para otras poblaciones. Dada la importancia de estas variantes en la etiología del CM hereditario, dilucidar la distribución de estas mutaciones es crucial para el avance de los estudios de población y enfoques de cribado en familias de alto riesgo con una herencia perfil de CM.

## ***Agrupamientos poblacionales según ancestría genética***

Existen varias formas de “rastrear” nuestros ancestros a través del estudio del ADN basado en los sitios polimórficos (lugares del ADN que varían entre las personas). Una de ellas es la ancestría autosomal, en donde se analizan sitios polimórficos o SNPs autosómicos que se heredan 50% de cada progenitor y son “característicos” de ciertos grupos étnicos; por lo tanto, su estudio nos revelará a qué grupos étnicos pertenecieron nuestros antepasados más recientes (5 a 10 generaciones atrás). Las definiciones de las regiones geográficas son arbitrarias ya que el patrón de distribución de la variabilidad es clinal/gradual y no hay paquetes discretos de grupos. Una manera de presentar esta arbitrariedad y complejidad en los agrupamientos, se observa a través de un mapa en la Figura 8, donde es posible ver la superposición entre regiones (<https://blogs.ancestry.com/techroots/ancestrydna-did-you-know>, (52,53).



**Figura 7.** Mapa con regiones étnicas agrupadas para estudio de ancestría genética. Recuperado de <https://blogs.ancestry.com/techroots/ancestrydna-did-you-know/>.

La composición de la ancestría de acuerdo a National Geographic (54,55) se distribuye en 12 grupos (56) que se detallan a continuación y se pueden observar en la Figura 8.

**Sur de Europa:** Actualmente, el componente ancestral del sur de Europa es más común en grupos próximos al Mar Mediterráneo y en personas de ascendencia española, portuguesa, italiana y griega. Este componente también se encuentra en personas de ascendencia francesa y británica, así como personas del norte de África. También es un componente ancestral de muchas personas que viven en Latinoamérica.

**Europa del Este:** Actualmente, esta región se asocia con las culturas eslavas y bálticas, así como con los pueblos ruso, polaco, ucraniano, rumano, checo, eslovaco y alemán.

**Europa Central y Occidental:** Este componente genético de su ascendencia se observa en la mayoría de la gente de ascendencia europea, pero es más alto entre aquellos con ascendencia española, francesa, holandesa, suiza, austríaca, alemana y del norte de Italia.

**Noreste de Asia:** Este componente se encuentra con mayor frecuencia en las poblaciones del noreste de Asia, personas de Japón, China y Mongolia. También se encuentra en frecuencias más bajas en el sureste de Asia y la India y con una frecuencia del 5-10% en los finlandeses.

**Mediterráneo:** Este componente se encuentra en las frecuencias más altas en el sur de Europa y el Levante, personas de Cerdeña, Italia, Grecia, Líbano, Egipto y Túnez en nuestras poblaciones de referencia. Si bien no se limita a estos grupos, se encuentra en frecuencias más bajas que en el resto de Europa, Medio Oriente, Asia Central y del Sur.

**Sur de África:** Este componente se encuentra con mayor frecuencia en el pueblo Khoisan del sur de África, los famosos 'bosquimanos del Kalahari'.

**Sudoeste de Asia:** Este componente se encuentra en las frecuencias más altas en la India y las poblaciones vecinas, incluidos Tayikistán e Irán en nuestro conjunto de datos de referencia. También se encuentra en frecuencias más bajas en Europa y África del Norte.

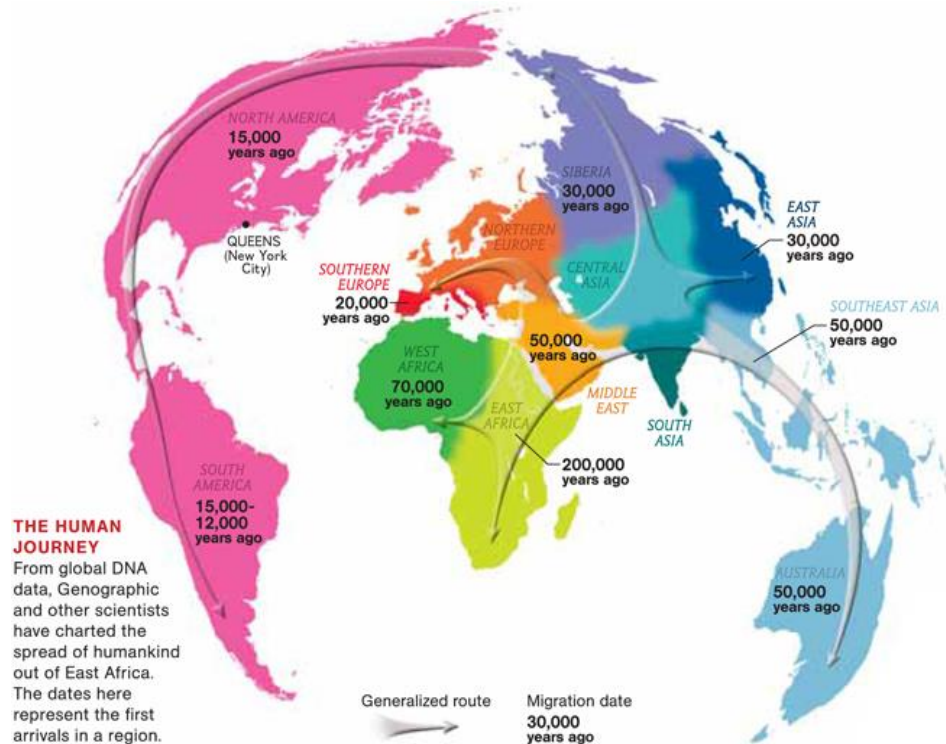
**Nativo americano:** Este componente se encuentra con mayor frecuencia en las poblaciones de las Américas y con frecuencias de 2-3%, en el centro de Siberia y Mongolia.

**Oceanía:** Este componente se encuentra en las frecuencias más altas en Cerca de Oceanía, personas de Papúa Nueva Guinea y Melanesia en nuestras poblaciones de referencia. También se encuentra con una frecuencia mucho más baja en el este de la India.

**Sudeste asiático:** Este componente se encuentra en las frecuencias más altas en las poblaciones del sudeste asiático y la India, particularmente en las poblaciones del noreste de la India y Vietnam. También se encuentra con menor frecuencia en poblaciones de Oceanía y Madagascar.

**Norte de Europa:** Este componente se encuentra con mayor frecuencia en personas del Reino Unido, Dinamarca, Finlandia, Rusia y Alemania; también con frecuencias más bajas en el resto de Europa.

**África subsahariana:** Este componente se encuentra con mayor frecuencia en las personas de África subsahariana, particularmente entre aquellos que hablan lenguas bantú como el yoruba y luha. También se encuentra en frecuencias más bajas al norte del Sahara, en poblaciones como los tunecinos y egipcios.



**Figura 8.** Ancestría de acuerdo con National Geographic. Recuperado de [http://blog.richmond.edu/livesofmaps/files/2014/03/tumblr\\_n1vnpnsaY11rasnq9o1\\_1280-4.jpg](http://blog.richmond.edu/livesofmaps/files/2014/03/tumblr_n1vnpnsaY11rasnq9o1_1280-4.jpg).

En Córdoba, específicamente, no existen hasta el momento datos publicados sobre mutaciones en los genes BRCA1/2, por este motivo resultó de interés determinar las características clínicas e histopatológicas de pacientes portadores de mutaciones y de aquellos que, aunque cumplen criterios para HBOC, no presentan dicho diagnóstico. Conocer la ancestría de aquellos pacientes que presentan variantes patogénicas permitirá colaborar con la búsqueda de mutaciones frecuentes en nuestra población y valorar la necesidad de paneles con mutaciones fundadoras. Comparar esta información con la publicada en la bibliografía, nos podría ayudar a establecer si las guías internacionales para HBOC son adecuadas para la indicación de estudios genéticos moleculares en nuestra



población y si deberíamos considerar también la histología del tumor para la solicitud del estudio en los genes BRCA 1/2, ya que los pacientes podrían beneficiarse de recibir tratamientos dirigidos y recomendaciones individuales para cada caso (32).

## **HIPOTESIS**

Las pacientes con HBOC tienen características clínicas e histopatológicas diferentes a las pacientes sin mutaciones en BRCA1/2.

La prevalencia de mutaciones en BRCA1/2, en la muestra, es igual a la reportada en la bibliografía

La prevalencia de mutaciones novedades en la muestra de individuos con HBOC es igual a la publicada en la bibliografía

La ancestría autopercebida y la ancestría genética son coincidentes.

Las calculadoras de riesgo para la identificación de individuos con mutaciones en BRCA1/2, son útiles para la práctica clínica.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo principal***

Correlacionar las características clínicas e histopatológicas de las pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama y/o Cáncer de Ovario que reúnen criterios para cáncer hereditario, con las variantes genéticas halladas en BRCA1/2; describiendo rasgos clínicos y tipo tumoral de los casos con variantes patogénicas.

### ***Objetivos secundarios***

- Conocer la frecuencia y prevalencia de variantes patogénicas en los genes BRCA1/2 en una muestra de pacientes con sospecha de síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario.
- Identificar variantes patogénicas en los genes BRCA1/2 no descritas previamente en nuestra población.
- Describir y correlacionar la ancestría auto percibida y la genética de las familias con variantes patogénicas en BRCA1/2.
- Valorar la utilidad de Calculadores de Riesgo para la identificación de individuos con mutaciones en BRCA1/2.

***CAPITULO II***  
**MATERIALES Y MÉTODOS**

# ***MATERIALES y METODOS***

## ***Recolección de la muestra***

Se realizó un análisis transversal, descriptivo y observacional de pacientes con antecedentes personales y/o familiares de Cáncer de Mama/Ovario que realizaron estudio genético germinal de genes BRCA 1/2 y consulta de Asesoramiento Genético Oncológico (AGO) en nodos de la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF) del Instituto Nacional del Cáncer (INC) dependiente del Ministerio de Salud de la Nación entre enero de 2017 y diciembre de 2018 inclusive.

Los pacientes pertenecían a diferentes ciudades y localidades de la Provincia de Córdoba, en todos los casos realizaron consulta de AGO en los nodos RACAF: Hospital Privado Universitario de Córdoba, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad e Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia (IMGO).

La información clínica que se recolectó en la consulta fue estandarizada de acuerdo con los lineamientos del Manual “Asesoramiento genético en oncología: manual para la práctica clínica”. Instituto Nacional del Cáncer, 2013” (57). Dicho proyecto se presentó ante el Comité de Ética (CIEIS) del Hospital Privado Centro Médico de Córdoba y está aprobado según N° RePIS 3438, N° de la Inscripción de la Enmienda 5951.

## ***Datos Clínicos***

La información recolectada fue: *edad al diagnóstico* de neoplasia del caso índice, *tipo de tumor* del caso índice, antecedentes personales y familiares de cáncer y linaje o ancestría auto percibida. Para la recolección de datos clínicos específicos se confeccionó árbol genealógico con un mínimo de tres generaciones, incluyendo todos los integrantes de la familia y detallando edad al momento de la consulta, si tenía o no antecedentes de cáncer, edad al diagnóstico de la neoplasia y edad de fallecimiento cuando corresponda, especificando en la genealogía la falta de datos (57).

### **Edad de diagnóstico de cáncer del caso índice**

Se define como caso índice al individuo que cumpla con la mayor cantidad de condiciones abajo enumeradas (57):

- Individuo afectado por la enfermedad.

- Individuo cuyo diagnóstico de cáncer fue a edad más temprana.
- Individuo que presenta más de un tumor relacionado con la patología.
- Individuo afectado con el tumor más característico del síndrome sospechado.
- Individuo con cáncer bilateral.
- Individuo vivo y disponible para realizar el estudio.

## **Tipo de tumor y localización**

Se recolectó información sobre el tipo de tumor y localización del caso índice, si éste tuvo más de una neoplasia se registraron ambas y se consideró para el análisis y correlación de datos, el tumor que se presentó a edad más temprana. Los tipos de tumores y localización anatómica que se registraron fueron las siguientes:

- Cáncer de Mama (CM)
- Cáncer de Mama bilateral (CM bilateral)
- Cáncer de Ovario (CO)
- Cáncer de Ovario bilateral (CO bilateral)
- Cáncer de Mama/Ovario (CM/CO)

## **Antecedentes personales y familiares de cáncer**

Se registró la presencia de antecedentes personales de cáncer según lo descrito anteriormente. Se recolectaron datos sobre antecedentes familiares, cuando las neoplasias referidas formaban parte del espectro de tumores del Síndrome de Cáncer de Mama/Ovario hereditario descritos en los criterios de inclusión de NCCN, ESMO y RACAF.

## **Ancestría auto percibida**

Se consultó a los pacientes sobre la procedencia u origen de sus ancestros y se registró esta información en los casos con mutaciones en BRCA1/2, basada en la genealogía de los cuatro abuelos. Posteriormente se seleccionó y registró la ascendencia de la rama familiar que reúne criterios para síndrome de cáncer hereditario (57). En aquellos casos en los cuales no se pudo determinar la rama familiar de segregación ya sea por desconocimiento o porque ambas ramas familiares reúnen criterios, se constató como etnia o ascendencia no determinada. Para homologar y comparar los resultados de la ancestría auto percibida con los obtenidos en el estudio de ancestría genética, se agrupó la

procedencia descrita por los pacientes, de acuerdo a las referencias poblacionales de National Geographic (54,55).

## **Ancestría genética**

La determinación de la ancestría genética fue realizada por investigadores del CONICET, Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Filosofía y Humanidades, Museo de Antropología. Se realizó la genotipificación de las muestras a partir de la implementación del chip Geno 2.0 Next Generation, que reconoce 757.034 marcadores autosomales, mitocondriales y del Cromosoma Y.

## ***Datos histopatológicos***

La información histopatológica recolectada fue la siguiente: histología del tumor del caso índice, estado de los receptores hormonales y HER2 por Inmunohistoquímica y/o hibridación fluorescente *in situ* (FISH). En el caso de individuos asintomáticos, que realizaron estudios genéticos moleculares por pertenecer a una familia que reúne criterios clínicos para HBOC o con VP detectada, se recabó información sobre la neoplasia del caso índice. Referido al caso índice se incluyó el análisis de la biopsia del diagnóstico, y/o la más representativa de las neoplasias en estudio, de acuerdo con criterio médico. En todos los casos, se solicitó informe de Anatomía Patológica para recolección de datos.

## **Tumores de mama**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CM y CM bilateral, que contaban con resultado de Anatomía Patológica realizado sobre una muestra de tejido, obtenida mediante biopsia con aguja fina (PAFF), de diferentes calibres (habitualmente 20–25 G) y con diversos dispositivos como biopsia con aguja gruesa (BAG), de calibre 18G, 16G y sobre todo 14G; biopsia asistida por vacío (BAV) con empleo de agujas de gran calibre (11G y 10G respectivamente) asistidas mediante aspiración, que permiten succión del tejido; biopsia escisional percutánea (BEP). Muchos de estos instrumentos fueron guiados mediante ecografía, estereotáxica o incluso resonancia magnética. También se consideraron los resultados obtenidos mediante el estudio de pieza quirúrgica diferido.

En todos los casos las muestras fueron procesadas según las recomendaciones internacionales: tejido fijado durante la primera hora después de la extracción, con formol al 10% tamponado, respetando un tiempo de fijación entre 6 y 48h a temperatura ambiente. Se seleccionó el bloque tisular con más de un 30% de componente infiltrante. En los casos en que hubo más de una lesión, fueron estudiadas todas o se efectuó un análisis progresivo

lesión a lesión hasta encontrar la positividad del marcador o un resultado pronóstico con trascendencia clínica.

En el caso de material en fresco, se procesó el tejido antes de la hora posterior a la extracción. Se utilizó entre 3 y 5 mm cúbicos de pieza tumoral en un tubo con sustancia conservante de ARNm (58,59).

Los informes de anatomías patológicas, procedieron de diferentes instituciones de Córdoba siguiendo los lineamientos del “Manual Operativo de Anatomía Patológica del Cáncer de Mama” del Ministerio de Salud de la Nación 2014 (60).

- Biopsias de Carcinoma ductal *in situ* (CD *in situ*) incluyendo los siguientes parámetros morfológicos:

a. Grado: los carcinomas ductales *in situ* se categorizaron en grado bajo, intermedio y alto, con base en criterios mayores, como el grado nuclear (1, 2 o 3) y la presencia, o no, de necrosis. Patrón histoarquitectural (sólido, cribiforme, papilar, micropapilar y tipo comedociano o cualquier otra variante de tipo especial).

b. Márgenes: la distancia del foco más cercano del carcinoma ductal *in situ* al margen quirúrgico, expresada en milímetros o centímetros.

c. Microcalcificaciones.

d. Tamaño: extensión de la lesión dentro de la pieza quirúrgica.

e. Distribución: multifocalidad y/o multicentricidad.

Se definió como una lesión multifocal aquella que se dispone en focos separados por tejido libre de la misma, sin especificaciones con respecto a la distancia entre estos focos. Una lesión multicéntrica es aquella que se dispone en focos separados por 4 a 5 cm o más, de tejido libre de la misma. En las muestras correspondientes a punción biopsia percutánea, se informó el grado, el patrón histoarquitectural, la presencia o ausencia de microcalcificaciones y el tamaño de la lesión, si este fuera mensurable. Se realizó la determinación de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) por método de inmunohistoquímica; tanto en material de biopsia quirúrgica como en material de biopsia con aguja gruesa.

- Biopsia de Carcinoma lobulillar *in situ*: Se informó el tipo, y en caso de tratarse de formas no clásicas (como el pleomórfico) se informó con las pautas consideradas para el CDIS.
- Biopsias de Carcinoma micro invasor: Se consideró micro invasión a aquella invasión del estroma de hasta 1 mm.

- Biopsias de Carcinoma invasor: El informe anatomopatológico de las biopsias quirúrgicas con carcinoma invasor incluyó los siguientes parámetros morfológicos:
  - a. Tipo histológico: informado de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (61) CDI o CLI.
  - b. Tamaño tumoral: medido en sus tres dimensiones.
  - c. Focalidad y multicentricidad: para su evaluación se utilizaron, de acuerdo con lo expresado anteriormente, los mismos parámetros que para el CDIS, consignando todos los focos con sus correspondientes tamaños.
  - d. Grado tumoral (GH): se recomendó la utilización del score histológico de Nottingham, que incluyó el grado de diferenciación, grado nuclear e índice mitótico.
  - e. Márgenes quirúrgicos: consignados en cm o mm.
  - f. Invasión linfovascular: la presencia de embolias vasculares peri tumorales y/o dérmicas.
  - g. Ganglios linfáticos: número de ganglios examinados, número de ganglios comprometidos, tamaño de la metástasis (macro metástasis, micro metástasis, células tumorales aisladas), la invasión de la cápsula ganglionar y la presencia de extensión extranodal.
    - En caso de linfadenectomía axilar, los ganglios se procesaron mediante su hemisección y estudio de una sección completa de cada uno de ellos. En caso de tratarse de ganglios centinela, se especificó en el informe y se procesó según lo expuesto anteriormente.
    - Determinación de receptores hormonales: el método inmunohistoquímico es considerado el óptimo para la medición de receptores hormonales en general. Para esto se incluyeron los informes de IHQ de laboratorios que siguen con las normativas de la Guía de inmunohistoquímica para técnicos publicada por el Instituto Nacional del Cáncer, 2018 (62).

El score para la medición de receptores hormonales incluyó porcentaje de células e intensidad de marcación. Se consideró receptor positivo aquella marcación  $\geq 1\%$ . Determinación de HER2: al igual que para los receptores hormonales, el método inmunohistoquímico. El HER2 se evaluó sólo en el componente infiltrante y se informó de 0 a 3. Se reconocen los siguientes estatus: negativo (0-1+), equívoco o dudoso (2+) y positivo (3+), según intensidad, membrana y porcentaje de tinción celular. En caso de resultado equívoco (2+), el material se evaluó por métodos de hibridación in situ como FISH,



CISH o SISH. Se consideró positivo que el FISH tenga >2.2 copias, o el CISH >6 señales HER2 por núcleo (63).

- Clasificación anatomopatológica para CM: Subtipos moleculares: en función de los perfiles de expresión génica, se han identificado los siguientes subtipos moleculares.
- Subtipos luminales: se caracterizan como luminal A y luminal B, RE positivos. Por lo general, expresan las citoqueratinas 8 y 18.
- Enriquecido con HER2: alta expresión de HER2 y grupos de genes de proliferación y una baja expresión de los grupos de genes luminal y basal. Estos tumores suelen ser negativos para RE y RP. Sólo la mitad de los cánceres de mama clínicos positivos para HER2 están enriquecidos con HER2 en el perfil molecular; la otra mitad puede incluir cualquier subtipo molecular, pero se compone principalmente de subtipos luminales positivos para HER2.
- Subtipos basales: la mayoría de estos tumores se incluyen en la categoría de cánceres de mama TN porque son RE, RP y HER2 negativos.

En los casos de biopsias anteriores a 2009, se incluyeron los casos con informes sin datos sobre grado tumoral, grado nuclear, invasión linfovascular y peri tumoral e información sobre HER2 ya que no era una práctica estándar.

## **Tumores de ovario**

Se incluyeron resultados anatomopatológicos de tumores de ovario, realizados mediante biopsia de pieza quirúrgica o punción biopsia mediante PAFF. Los informes de anatomía patológica que se registraron fueron aquellos que cumplían con los requisitos avalados por la Sociedad Argentina de Patología, los mismos incluyen descripción de: a-sitio tumoral (ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal), b-tamaño tumoral, c-compromiso del órgano y órganos adyacentes, d-ausencia o presencia de compromiso de superficie, e-integridad del espécimen (cápsula/serosa), f-tipo histológico y grado tumoral, g-extensión e implantes, especificando la extensión del tejido recibido, h-citología peritoneal o lavado peritoneal o pleural. i-ganglios linfáticos: número, localización, tamaño y depósitos metastásicos. j-presencia de carcinoma seroso intraepitelial, endometriosis y endosalpingiosis.

La clasificación histopatológica que utilizó es la publicada por la OMS en 2014 (57) (última versión) que considera los siguientes tipos histológicos para las etiologías

epiteliales: seroso, mucinoso, endometriode, de células claras, tumor de brenner, seromucinoso, indiferenciado y mixto mesenquimal y epitelial.

En los casos de biopsias anteriores a 2009, se incluyeron los casos con informes sin datos sobre grado tumoral.

### ***Datos moleculares***

Se recolectó información sobre tipo de estudio molecular realizado, técnica aplicada, resultado del estudio genético especificando localización del gen, exón, proteína y significancia en las bases de datos y bibliografía.

### **Tipo de estudio molecular y la técnica utilizada**

El estudio de los genes BRCA 1/2 se realizó en laboratorios de referencia de Argentina, todos incluidos en el directorio de instituciones de PROCAFA (64) que cumplen con las normativas y requisitos; se consideró el estudio de dichos genes mediante Secuenciación completa por Sanger y Secuenciadores Next Generation (NGS), Panel Ashkenazi por Sanger, MLPA y variantes patogénicas puntuales por Sanger.

En todos los casos y siguiendo con las recomendaciones vigentes para el estudio genético, se extrajo 5 ml en dos tubos con EDTA y se aisló ADN por técnicas convencionales como se indica a continuación:

- Aislamiento de ADN de sangre periférica con kit QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen GMBH) y se amplificaron las zonas exónicas e intrónicas adyacentes, y las regiones promotoras de los genes BRCA1/2. Posteriormente, las regiones de interés se secuenciaron en la plataforma MiSeq Illumina (NGS) con una cobertura mínima media de 100X. Las zonas con coberturas menores se secuenciaron por química de Sanger (65).
- Estudio de mutaciones específicas del panel Ashkenazi asociadas a BRCA1 (185delAG, 5382insC) y BRCA2 (6174delT). Se amplificaron los exones 2 y 19 del gen BRCA 1 y una región del exón 11 del gen BRCA 2 con cebadores. Los templados se purificaron con nanoesferas magnéticas (geneMAG PCR) y se secuenciaron en ambas direcciones (5' y 3') por medio de química Sanger (BigDye Sequencing kit V1.1). Los resultados son cotejados con bases de datos con referencia internacional (BIC, HGMD, NCBI, UMD).
- Rearreglos genómicos en los genes BRCA1/2 efectuados en ADN de sangre periférica mediante "Multiplex Ligation-dependent probe amplification"

(MLPA). Se analizó por secuenciación automática y se estudiaron rearrreglos genómicos, duplicaciones y deleciones en las regiones 5´UTR y codificante del gen BRCA 1, todos los exones de BRCA 2 y región promotora y exón 10 del gen CHEK2 (2).

- Mutaciones familiares analizadas mediante amplificación de los exones en los genes donde éstas se encontraron. Los templados se purificaron con nanoesferas magnéticas (gene MAG-PCR) y secuenciados en ambas direcciones (5´y 3´) con química de Sanger (BigDye Sequencing kit V1.1) (65).
- Panel multigenes para cáncer hereditario efectuado con Secuenciación Next Generation, analizando los siguientes genes: ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDC73, CDH1, CHEK2, DICER1, EPCAM, FANCC, FANCM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, PALB2, PMS2, POLD1, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, SDHB, SDHD y TP53. Para la realización de estas técnicas se utilizó librería de Secuenciación Next Generation compatible con plataforma Illumina. Se enriqueció el ADN y se analizó usando 2x150 pares de secuencias con Illumina NextSeq 500. Esta prueba también detectó sustituciones, pequeñas inserciones y deleciones, grandes inserciones e inversiones. La cobertura media de las muestras es mayor a 250X con un mínimo aceptable de profundidad de 99% a más de 50X y 100% a 20X (2).

## **Identificación de variante patogénica**

Los resultados de los estudios moleculares que se incluyeron en este trabajo cumplieron con las recomendaciones del “Consenso sobre informes de estudios moleculares en cáncer hereditario” del INC, Ministerio de Salud de la Nación, última actualización 2018 (66). La información registrada a partir del informe del estudio genético molecular fue la siguiente: se registró el gen con VP (BRCA 1 o 2), número de exón/intrón y localización específica. Para esto se utilizó la nomenclatura de Human Genome Variation Society (HGVS) (67). Se aceptaron las secuencias de referencias de bases de datos públicas como National Center for Biotechnology Information, The European Bioinformatics Molecular o Locus Reference Genomic (68,69). En la base datos de NCBI la información de las secuencias de referencia se identificó con los prefijos NG\_ para las secuencias de

referencia genómica; NM\_ para las secuencias de referencia de transcritos; NR\_ para las secuencias de referencia de ARN; NC para las secuencias de cromosomas y NP\_ para las secuencias de referencia de proteínas, continuando con su número de acceso y la versión de la secuencia.

La secuencia preferida de referencia que se utiliza es el ADNc. La base de datos recomendada para obtener la secuencia de referencia de ADNc es Locus Reference Genomic, (LRG) (69), a excepción de que la secuencia figure en su página web como “pendiente” debido a que podría cambiar antes de ser oficialmente publicada. En estos casos la opción recomendada indica utilizar la base de datos de RefSeq (19). Las variantes que se colectaron para este trabajo fueron clase 4 (probablemente patogénicas) y clase 5 (patogénicas) de acuerdo a la nomenclatura de la Sociedad de Variación del Genoma Humano (67). Todas las variantes tipo 4 y 5 fueron corroboradas en las bases de datos Breast Information Core (BIC), Clinical variation (ClinVar), Human Gene Mutation Database (HGMD), ARUP, Leiden Open Variation Database (LOVD), The Human Genomic Variant Search Engine (VAR SOME) y Sistema de Información de tumores hereditarios (SITHER) para su correcta categorización e interpretación. Aquellas variantes tipo 4 o 5 que se clasificaron en los informes como noveles fueron nuevamente categorizadas para confirmar que al momento del informe molecular se trataba de una variante no publicada ni reportada en bases de datos nacionales e internacionales.

## ***Modelos matemáticos para cálculo de riesgo de portar mutaciones en los genes BRCA 1/2***

Se seleccionaron dos modelos de cálculo predictivo de riesgo para detectar mutaciones en los genes BRCA 1/2: modelo de riesgo de PENNII (29) y Puntuación de Manchester (27). El modelo PENNII fue creado en la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, Estados Unidos de América y el Sistema de Puntuación de Manchester (MSS3) en Inglaterra. Ambos modelos matemáticos tienen acceso gratis y se dispone de ellos de manera online, son de fácil interpretación y son recomendados en las guías clínicas NCCN y ESMO.

### **Calculador de riesgo PENNII**

Es un modelo empírico validado en familias con múltiples casos de cáncer de mama y/u ovario diseñado para determinar la probabilidad de que un individuo tenga una VP BRCA

1/2, para realizar este cálculo se accedió a un enlace y se procedió a cargar datos clínicos sobre el tumor en el caso índice y los antecedentes familiares. Todas las familias incluidas en el desarrollo del modelo tenían dos o más individuos afectados con cáncer de mama y/u ovario y un individuo afectado tenía que ser pariente de primer, segundo o tercer grado del otro individuo afectado (28). El resultado en porcentaje del modelo de riesgo fue clasificado en bajo: menor al 5%, moderado entre 5 y 10% y alto mayor al 10%. La recomendación era realizar estudio genético molecular cuando el valor era igual o mayor al 5%.

## **Sistema de puntuación de Manchester**

Es un sistema de valoración que permite estimar la posibilidad de que un individuo sea portador de una VP en BRCA 1/2. La primera publicación del sistema de puntuación fue en octubre de 2006, primera revisión en febrero de 2018 y posteriormente en febrero de 2019. Para este trabajo se utilizó el score publicado en la primera revisión de 2018 (70). Se consideró, de acuerdo con lo recomendado, categorizar en dos grupos a los individuos de acuerdo con el riesgo mayor o menor a 15 puntos.

## ***Criterios de Inclusión y exclusión***

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años
- Sexo femenino
- Pacientes que hayan realizado consulta AGO en nodos de la Red Argentina de Cáncer hereditario de Córdoba.
- Cumplir criterios para HBOC según guías del NCCN 2017 (19):
  - 1- Individuos con familiares con VP identificada.
  - 2- Historia personal de CM con al menos uno de los siguientes:
    - Diagnóstico antes de los 45 años.
    - CM diagnosticado entre los 46 y 50 años con historia familiar limitada o antecedentes personales de un segundo tumor de mama a cualquier edad, o familiar con cáncer de próstata (Gleason mayor a 7 o intraductal), cáncer de ovario o cáncer de páncreas.
    - CM TN y edad menor de 60 años.

- CM a cualquier edad y alguno de los siguientes: ancestros judíos Ashkenazi, un familiar o más con CM antes de los 50 años o CO, páncreas o metástasis o cáncer de próstata intraductal a cualquier edad. Más de 3 tumores de mama diagnosticados en la paciente y familiares.
- CM en un hombre a cualquier edad.
- CO epitelial a cualquier edad (incluye trompas de falopio o primario peritoneal).
- Cáncer de Páncreas exocrino a cualquier edad.
- Cáncer de Próstata metastásico o intraductal a cualquier edad.
- Cáncer de Próstata de alto grado (Gleason mayor a 7) y cualquiera de los siguientes: Ancestros Ashkenazi, un familiar o más con CM antes de los 50 años, CO, Cáncer de páncreas, Cáncer de próstata metastásico o intraductal a cualquier edad, o dos familiares o más con: CM o Cáncer de próstata.
- Una mutación identificada en un test tumoral genético que pueda tener implicaciones si es diagnosticado de manera germinal.

### 3- Historia familiar de cáncer:

- individuo afectado o no afectado con familiar de primer o segundo grado que reúna criterios para estudio de BRCA.
- Pacientes que reúnen criterios para HBOC de acuerdo a recomendaciones ESMO: Familias con antecedentes de tres o más casos de cáncer de mama y/u ovario, al menos uno en menor de 50 años; dos casos de cáncer de mama en menor de 40 años; cáncer de mama en un hombre y CO o CM temprano en la misma familia. CM en un individuo menor de 60 años con ascendencia judía Ashkenazi; CM bilateral en individuo joven y CM/CO en el mismo paciente. En algunos países se utilizan modelos de cálculos de riesgo y se considera indicación de estudiar genes BRCA 1/2 cuando probabilidad de portar variantes patogénicas es, a priori, mayor al 10–20% (BRCAPRO, BOADICEA o Puntuación de Manchester).
- Características patológicas del CM como carcinoma medular y neoplasias triple negativas (RE negativo, RP negativo, HER2 negativo) en menores de 50 años también es considerada una indicación.
- Pacientes que reúnen criterios para HBOC de acuerdo a recomendaciones del Programa Nacional de Cáncer familiar (PROCAFA) (71).

## Criterios diagnósticos y de estudio molecular para el Síndrome de CM/CO Hereditario por genes BRCA1 y BRCA2.

- Individuo perteneciente a familia con mutación BRCA1/BRCA2 conocida
- Historia personal de CM + uno de los siguientes:
  - diagnóstico antes de los 45 años.
  - diagnóstico antes de los 50 años + uno de los siguientes: otro tumor primario (contralateral o ipsilateral multicéntrico), un familiar cercano con CM diagnosticado a cualquier edad o historia familiar limitada o desconocida.
  - Diagnóstico antes de los 60 años con CM triple negativo.
- Diagnóstico a cualquier edad + uno de los siguientes:
  - un familiar cercano con CM diagnosticado antes de los 50 años
  - un familiar cercano con CO/trompa/peritoneal a cualquier edad
  - dos familiares cercanos con CM diagnosticados a cualquier edad
  - dos familiares cercanos con cáncer de páncreas o cáncer agresivo de próstata (Gleason  $\geq 7$ ) a cualquier edad.
  - familiar hombre con CM.
  - individuo perteneciente a etnia de riesgo para mutaciones fundadoras.
- Historia personal de CO/Trompa/Peritoneal primario.
- Historia personal de cáncer de páncreas o cáncer agresivo de próstata (Gleason  $\geq 7$ ) + dos o más familiares con CM, CO, cáncer de páncreas o cáncer agresivo de próstata.
- Sólo historia familiar: Familiar de primer o segundo grado que cumpla alguno de los criterios anteriores o CM en un familiar de sexo masculino.
- Disponer de diagnóstico histopatológico del CM y/o CO.
- Pacientes que hayan realizado estudio genético molecular y germinal para genes BRCA 1/2
- Firma del consentimiento informado previo al estudio molecular. Se adjunta a continuación, los modelos de consentimiento informado.

## Criterios de exclusión

- Sexo masculino.
- Pacientes que hayan realizado consulta de AGO en centros no pertenecientes a nodos RACAF.

- Pacientes con resultados anatomopatológicos incompletos.
- Secuenciaciones parciales de genes BRCA 1/2.
- Falta de firma de consentimiento informado.

## ***Análisis estadístico***

### **Cálculo del tamaño muestral**

Teniendo en cuenta el último reporte de tumores de la Provincia de Córdoba (8), entre 2004 y 2013 se diagnosticaron 14739 casos de Cáncer de Mama, un promedio de 1473 casos/año, y 1743 casos de Cáncer de Ovario en el período antes mencionado, con un promedio de 174 por año. De este total de casos, un 20-25% presentaría agregación familiar y asistió a consulta de AGO a realizar estudios genéticos moleculares, de los cuales se estimó que el 10% tendría componente hereditario. Considerando un error del 5%, el intervalo de confianza de 95% y la posible heterogeneidad de la población en 50%, se estimó el cálculo de tamaño muestral en 275 personas representativas para la provincia de Córdoba (33,34). De acuerdo con esto y considerando que los nodos RACAF que participan en este proyecto, pueden asistir hasta el 50% de los casos de CM y CO de la provincia, se consideró una muestra aceptable a 130 casos.

### **Análisis estadístico de datos clínicos e histopatológicos**

La edad al diagnóstico de la neoplasia (variable cuantitativa) se describió mediante su promedio y rango (mínimo-máximo), mientras que las variables categóricas como el tipo de cáncer, antecedentes familiares, tipo histológico y receptores, fueron presentadas como frecuencias (número de casos) y porcentajes.

Para comparar las edades de diagnóstico por variantes genéticas (BRCA1, BRCA2, y sin VP) en pacientes con CM y en pacientes con CO uni o bilateral, se utilizó la prueba ANOVA de una vía con prueba a posteriori HSD de Tukey previa validación de los supuestos de homogeneidad de varianzas y normalidad (72). Se compararon independientemente pacientes con CM y pacientes con CO. El nivel de significancia utilizado fue  $\alpha=0,05$ , considerándose iguales las medias si  $p>0,05$  y distintas si  $p \leq 0,05$ .

La relación entre las variantes genéticas y el tipo de tumor, AP, AF, histología, genotipo, receptores hormonales RE y RP, HER2, así como condición de triple negativo, se evaluó mediante tablas de contingencia o tablas cruzadas. En estas tablas se suele calcular



el nivel de dependencia entre dos variables utilizando la prueba Chi cuadrado (72). Sin embargo, esta prueba no se recomienda cuando cinco de las celdas tienen frecuencias esperadas menores a cinco (73), lo que ocurrió en este estudio; por ello se prefirió la prueba exacta de Fisher, realizada con el programa R (74) que arroja directamente la probabilidad (nivel de significancia) que sirve como criterio estadístico para la decisión. El nivel de significancia elegido ( $\alpha=0,05$ ) se interpreta de la siguiente forma: si  $p\leq 0,05$ , hay relación entre las variables asociadas, mientras que si  $p>0,05$  no hay relación y las variables se consideran independientes. En el caso de que las variables resultaran relacionadas significativamente con los genotipos, se elaboraron gráficos de barras apiladas (75) para estudiar cómo fue su dependencia.

Para comparar el porcentaje PENNII y el sistema de puntuación de Manchester en pacientes con distinto genotipo se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis (72) debido a que la variable es una puntuación porcentual que no cumplió con los supuestos para aplicar un ANOVA (72). Estos análisis fueron hechos con el programa InfoStat versión 2020 (76) y el nivel de significancia ( $\alpha=0,05$ ) se interpreta de forma similar a una comparación de medias:  $p\leq 0,05$  son diferentes, mientras que si  $p>0,05$  no difieren estadísticamente.

Para determinar si las pacientes con variantes patogénicas en BRCA1 tuvieron características similares a las pacientes BRCA2 y a la población en general (edad de presentación, tipo de tumor y receptores positivos), se realizó un análisis de correspondencias múltiples (77). Este análisis es una técnica multivariada que permite obtener un gráfico (Biplot) en el que las características de los grupos y las pacientes con distinto genotipo (Sin VP, BRCA1, BRCA2) y tipo de cáncer (CM, CO) se representan como puntos y pueden relacionarse por la cercanía de estos puntos. El análisis de correspondencias múltiples es un método de ordenación y por lo tanto presenta el porcentaje de información explicada por cada eje (77). Este análisis se realizó con el programa PAST 4.08 (78) versión 2021.

## **Análisis Estadístico de Ancestría Genética**

Investigadores del CONICET, Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Filosofía y Humanidades, Museo de Antropología, realizaron el análisis de ancestría genética. Se revisó la literatura para los SNP que identifican de forma única a cada uno de los 23 principales haplogrupos de ADNmt (SNP de diagnóstico). Inicialmente, seleccionaron 24 SNP candidatos de Mitomap y el Proyecto Genográfico (un haplogrupo requería dos

SNP de diagnóstico). Se revisaron cada uno de estos SNP de diagnóstico candidatos en PhyloTree8 filogenia completa del ADNmt para confirmar que el SNP fue diagnóstico.

Se usó el algoritmo implementado por el Proyecto Genográfico como herramienta de predicción para la asignación de los haplogrupos para cada muestra. Para la estimación de ascendencia continental de SNP autosómicos utilizaron ADMIXTURE24 (v.1.22) (79) para estimar las proporciones de ascendencia de cada una de las siete regiones continentales en cada muestra con datos del genotipo de HGDP (Illumina 650Y). Las siete poblaciones corresponden a regiones continentales: África, América, Asia Central y del Sur, Asia Oriental, Europa, Oriente Medio y Oceanía. Realizaron análisis de estimaciones de ascendencia continental: En cada haplogrupo de ADNmt, primero examinaron las proporciones promedio de ascendencia continental dentro de cada haplogrupo de ADNmt. Esto produjo una matriz de medias, donde  $h$  es el número de haplogrupos y 7 es el número de regiones continentales. Para determinar si cada componente de ascendencia continental promedio fue significativamente más alto dentro de un haplogrupo se realizó una prueba de permutación. Para cada réplica de la prueba de permutación, se mezclaron las etiquetas del haplogrupo para la muestra y se calcularon la matriz de medias. Luego usaron 999 réplicas para calcular el valor de  $p$ . Se examinó la variación interindividual en la composición de las proporciones de ascendencia continental de cada individuo dentro del mtDNA haplogrupos, calcularon las DE para cada una de las regiones continentales dentro de cada haplogrupo. Para medir esta variabilidad en más detalle, calcularon la distancia euclidiana media por pares ( $d$ ).

Para estimar la variación genética humana se usó el software ADMIXTURE (79). Este análisis estima el porcentaje de ancestría continental comparando los patrones de variación genética de las personas analizadas con las poblaciones de referencia en las que surgieron las variantes genéticas particulares, mediante el método de máxima probabilidad. La estimación se basa en las frecuencias alélicas en cada población parental para cada SNP.

Para cuantificar si hay correlación entre la ancestría auto percibida y la ancestría genética, se aplicó la prueba de correlación de matrices de Mantel (53) que produce un coeficiente de correlación que alcanza el valor de 1 en caso de existir alta correlación positiva entre las dos matrices, es decir, coincidencia exacta de la ancestría auto percibida y la ancestría genética, mientras que produce una correlación igual a 0 cuando no hay coincidencia entre la ancestría percibida y la ancestría genética. Dicha correlación se acompañó de un nivel de significancia estadística ( $\alpha=0,05$ ) asociado, si  $p \leq 0,05$ , hay

correlación significativa entre las dos variables asociadas y si  $p > 0,05$  no hay relación y la ancestría auto percibida no se relaciona con la ancestría genética. Para esta prueba se excluyeron 2 pacientes BRCA 1 y 1 paciente BRCA2 cuya ancestría auto percibida fue 100% desconocida. Este análisis se realizó con el programa PAST (78) versión 4.08 (2021).

***CAPÍTULO III***  
**RESULTADOS**

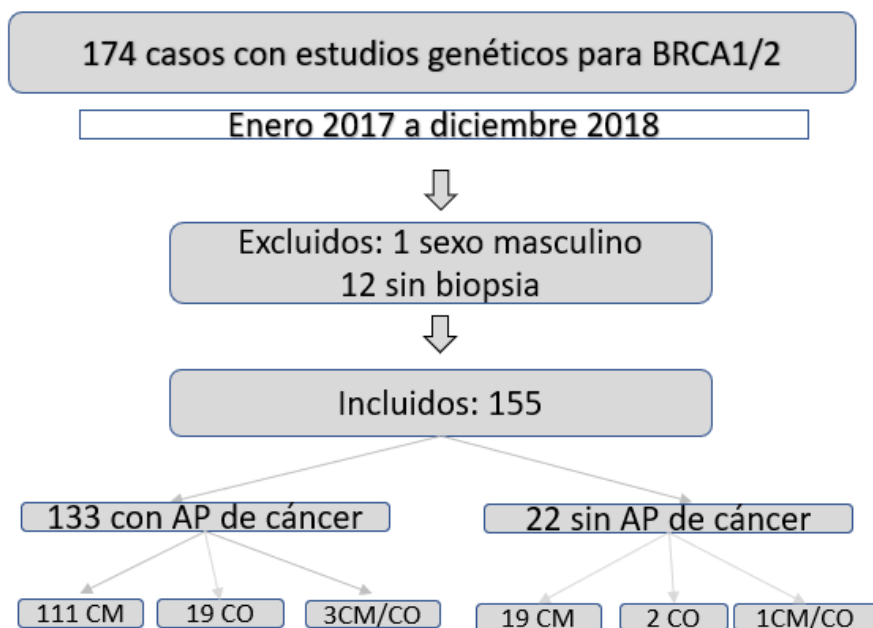
# RESULTADOS

## Descripción del grupo de estudio

De 174 individuos que realizaron estudio genético molecular para genes BRCA1/2 entre enero de 2017 y diciembre de 2018, se analizaron 155. Se excluyeron 7 varones y 12 mujeres que no disponían de estudios histopatológicos de la neoplasia del caso índice. (Figura 9).

Se registraron 133 casos con antecedentes personales de cáncer (AP), 116 presentaban antecedentes familiares (AF). En 111 individuos se reportó CM uni y bilateral, en 19 CO uni y bilateral y 3 con ambas neoplasias CM/CO.

Se recabó información de 22 casos sin AP de cáncer que reunían criterios clínicos para HBOC por presentar antecedentes familiares de neoplasias y/o VP familiar detectada. En este grupo se registró información clínica e histopatológica referida a la neoplasia del caso índice



**Figura 9.** Diagrama de flujo para la selección de pacientes. AP: Antecedentes Personales. CM: Cáncer de Mama uni y bilateral. CO: Cáncer de Ovario uni y bilateral. CM/CO: Cáncer de Mama/Cáncer de Ovario.

## Características clínicas

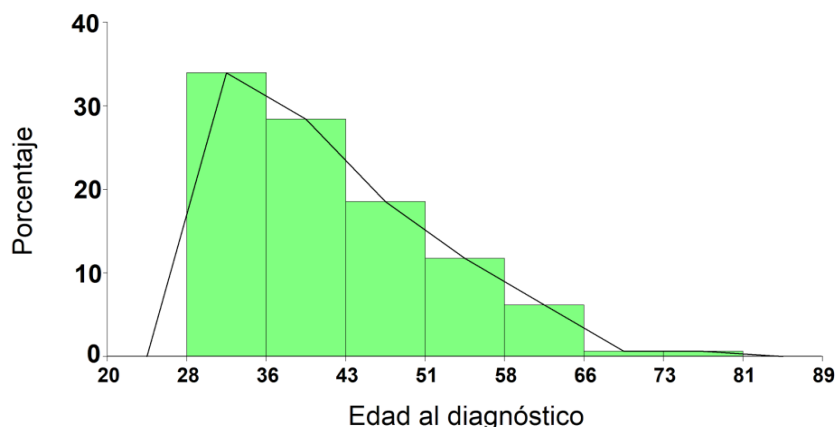
Las características clínicas de los 155 casos incluidos se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Características clínicas del grupo de estudio para pacientes con y sin antecedentes personales. Los porcentajes se presentan para el total de pacientes, y para aquellos sin AP y con AP, respectivamente.

Características clínicas	Con AP	Sin AP	Total
Número de pacientes	<b>n=133</b>	<b>n=22</b>	<b>n=155</b>
Edad al diagnóstico de CM-CO (años), promedio y rango [mín-máx]	<b>42 [28-71]</b>	<b>43 [31-81]</b>	<b>42 [28-81]</b>
Tipo de cáncer principal, n (%)			
<b>CM</b>	<b>93 (69,9)</b>	<b>15 (68,2)</b>	<b>108 (69,7)</b>
<b>CM bilateral</b>	<b>18 (13,5)</b>	<b>4 (18,2)</b>	<b>22 (14,2)</b>
<b>CO</b>	<b>12 (9,0)</b>	<b>2 (9,0)</b>	<b>14 (9,0)</b>
<b>CO bilateral</b>	<b>7 (5,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>7 (4,5)</b>
<b>CM/CO</b>	<b>3 (2,3)</b>	<b>1 (4,5)</b>	<b>4 (2,6)</b>
Antecedentes familiares, n (%)			
<b>Si</b>	<b>116 (87,2)</b>	<b>22 (100,0)</b>	<b>138 (89,0)</b>
<b>No</b>	<b>17 (12,8)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>17 (11,0)</b>
Pacientes con mutaciones en BRCA1/2	<b>35</b>	<b>5</b>	<b>40</b>
Edad al diagnóstico (años) de HBOC. Promedio y rango [min-máx]	<b>40 (28-63)</b>	<b>38 (32-48)</b>	<b>40 (28-63)</b>

## Edad al momento del diagnóstico

La edad de las pacientes estuvo comprendida entre los 28 y 81 años. El histograma en la Figura 10, muestra la edad al diagnóstico de cáncer de las pacientes y casos índices en aquellas sin AP de cáncer. En este estudio, 51 de las 155 pacientes (32,9%) fueron diagnosticadas entre los 28 y 36 años; 46 pacientes (29,7%) entre los 36 y 43 años; 30 pacientes (19,4%) entre 43 y 51 años; y 28 pacientes (18,0%) a partir de los 51 años.



**Figura 10.** Histograma para la edad de diagnóstico de neoplasia.

## Tipo de tumor

El tipo de cáncer familiar principal más común fue el CM, con 69,7% de casos en todas las pacientes (Tabla 2), seguido de CM bilateral en el 14,2% de los casos, CO 9%, CO bilateral 4,5% y CM/CO 2,5%.

## Antecedentes familiares y personales

El 89% de los pacientes incluidos presentaban AF de cáncer. En el grupo con AP de neoplasias, el 87,2% registró antecedentes familiares de tumores relacionados a HBOC y el 100% de aquellos sin AP tuvieron AF (Tabla 2).

## Ancestría auto percibida y genética

Se registraron datos sobre la ancestría auto percibida y genética en 15 familias, 10 con mutaciones en BRCA 1 y 5 en BRCA2.

## ***Características histopatológicas***

### **Tipo histológico**

*Cáncer de mama:* Las características histopatológicas de las pacientes con antecedentes de CM se muestran en la Tabla 3. Se observa que el tipo histológico más frecuente para CM fue el CDI (92,6%), mientras que 9 pacientes (6,7%) presentaron CLI y una paciente presentó carcinoma tipo mucinoso (0,7%).

*Cáncer de Ovario:* El análisis histológico de las pacientes con antecedentes de CO muestran 13 casos con tumor seroso de alto grado, 7 con tumor seroso (adenocarcinoma) sin especificar grado histológico y 1 caso con histología endometriode. El análisis de los casos con AP se muestra en la Tabla 4.

### **RE, RP y HER2 en CM**

En los casos con diagnóstico histológico de CM se analizó el estado de receptores hormonales y HER2. Se observó que el 63,4% de los RE y 58,2% de los RP fueron positivos. El receptor HER2 fue positivo en el 11,9% de la muestra y el 33,6% de los casos fueron clasificados como TN. En la Tabla 3 se muestran los resultados de los pacientes con y sin AP de CM.



**Tabla 3.** Características histopatológicas de las 134 pacientes asociadas con CM. Los porcentajes se presentan para el total de pacientes, y para aquellas sin antecedentes personales (Sin AP) y con antecedentes personales (Con AP), respectivamente. CDI: carcinoma ductal invasor. CLI: carcinoma lobulillar invasor.

Características histopatológicas	Con AP	Sin AP	Total
<b>Histología, n (%)</b>	<b>n=114</b>	<b>n=20</b>	<b>n=134</b>
CDI	109 (95,6)	15 (75,0)	124 (92,6)
CLI	4 (3,5)	5 (25,0)	9 (6,7)
Carcinoma Mucinoso	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>RE n (%)</b>	<b>n=114</b>	<b>n=20</b>	<b>n=134</b>
Negativo	37 (32,5)	12 (60,0)	49 (36,6)
Positivo	77 (67,5)	8 (40,0)	85 (63,4)
<b>RP, n (%)</b>	<b>n=114</b>	<b>n=20</b>	<b>n=134</b>
Negativo	42 (36,8)	14 (70,0)	56 (41,8)
Positivo	72 (63,2)	6 (30,0)	78 (58,2)
<b>HER2, n (%)</b>	<b>n=114</b>	<b>n=20</b>	<b>n=134</b>
Negativo	98 (85,9)	19 (95,0)	117 (87,4)
Positivo	15 (13,2)	1 (5,0)	16 (11,9)
Sin identificar	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>TN</b>	<b>n=114</b>	<b>n=20</b>	<b>n=134</b>
Si	33 (28,9)	12 (60,0)	45 (33,6)
No	80 (70,2)	8 (40,0)	88 (65,7)
Sin identificar	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,7)

**Tabla 4.** Características histopatológicas de las 21 pacientes con CO. Los porcentajes se presentan para el total de pacientes, y para aquellas sin antecedentes personales (Sin AP) y con antecedentes personales (Con AP), respectivamente.

Características histopatológicas	Con AP	Sin AP	Total
Histología, n (%)	n=19	n=2	n=21
Carcinoma seroso	12 (92.3%)	1 (7.7%)	13 (100%)
Carcinoma seroso de alto grado	7 (100%)	0 (0%)	7 (100%)
Carcinoma endometriode	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)

### ***Características genéticas***

Se realizó secuenciación completa de los genes BRCA1/2 en 89 pacientes (57,4%), 42 (27,1%) realizaron un panel multigenes para cáncer de mama/ovario hereditario, en 17 casos (11%) se estudió VP familiar y se analizó panel Ashkenazi en 7 muestras (4.5%). Respecto a la técnica utilizada, en 146 casos (94,2%) se utilizó secuenciación, incluyendo secuenciación por NGS y Sanger, en 8 (5,1%) se realizó secuenciación seguida de amplificación de ligandos múltiples (MLPA) y en un caso sólo MLPA (Tabla 5).

Se encontraron 40 VP en la totalidad de las muestras, es decir, que el porcentaje de VP fue de 25,8%; de éstas, 19 (12,4%) corresponden a VP en el gen BRCA1 y 21 (13,5%) al gen BRCA2. Se encontraron 4 VP noveles en la muestra, 3 en el gen BRCA1 y 1 en BRCA2.

**Tabla 5.** Características genéticas del grupo de estudio. Los porcentajes se presentan para el total de pacientes, y para aquellas sin antecedentes personales (Sin AP) y con antecedentes personales (Con AP), respectivamente. Los porcentajes de variantes n6veles se calcularon sobre los 40 pacientes con variantes patog6nicas. AP: Antecedentes personales. MLPA: Amplificaci6n de ligandos m6ltiples. VP: variantes patog6nicas y probablemente patog6nicas.

Características genéticas	Con AP	Sin AP	Total
Tipo de estudio, n (%)	n=133	n=22	n=155
Panel Ashkenazi	6 (4,5)	1 (4,5)	7 (4,5)
BRCA1/2	82 (61,6)	7 (31,8)	89 (57,4)
Mutación familiar	7 (5,3)	10 (45,5)	17 (11,0)
Panel multigenes	38 (28,6)	4 (18,2)	42 (27,1)
Técnica utilizada, n (%)	n=133	n=22	n=155
Secuenciación	124 (93,2)	22 (100,0)	146 (94,2)
MLPA	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,7)
Secuenciación seguida de MLPA	8 (6,0)	0 (0,0)	8 (5,1)
Resultado de la prueba, n (%)	n=133	n=22	n=155
No mutado	98 (73,6)	17 (77,3)	115 (74,2)
Mutado	35 (28,6)	5 (22,7)	40 (25,8)
Prevalencia del gen en la muestra, n (%)	n=133	n=22	n=155
Sin VP	98 (73,7)	17 (77,3)	115 (74,2)
VP en BRCA1	16 (12,0)	3 (13,6)	19 (12,3)
VP en BRCA2	19 (14,3)	2 (9,1)	21 (13,5)
Prevalencia de VP n6veles, n (%)	n=133	n=22	n=40
No	31 (88,6)	5 (100,0)	36 (90,0)
Si	4 (11,4)	0 (0,0)	4 (10,0)

## **Correlación entre características clínicas y variantes genéticas halladas**

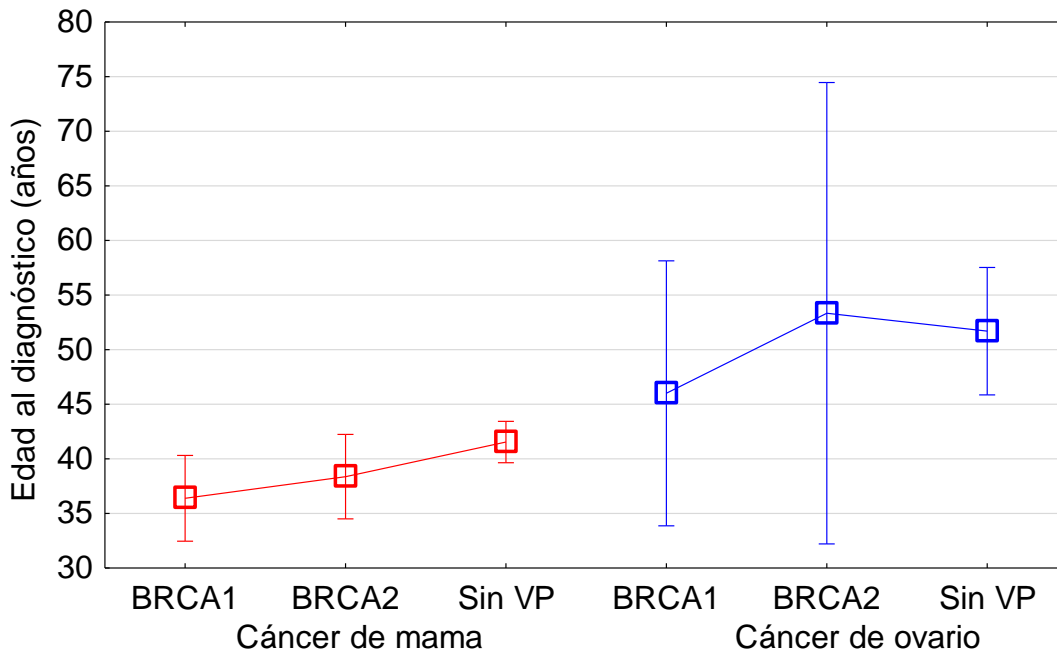
Considerando el bajo número de pacientes sin AP, no es posible hacer un análisis de asociación entre los porcentajes de cada tipo de cáncer y la condición con y sin AP.

### **Edad al diagnóstico**

El CM fue diagnosticado en promedio a los 40,6 años y el CO a los 50,6 años. Al estudiar la edad de diagnóstico por tipo de cáncer (Tabla 6) no se encontraron diferencias entre pacientes con VP en BRCA1, BRCA2 y sin VP en aquellas con CM ( $p=0,089$ ) ni con CO ( $p=0,471$ ). La Figura 11 muestra la edad promedio de diagnóstico en ambos grupos, donde se aprecia la diferencia entre las pacientes con CM y CO. No se encontraron diferencias significativas mediante la prueba de ANOVA en pacientes con CM ( $p=0,089$ ) ni en pacientes con CO ( $0,471$ ).

**Tabla 6.** Edad promedio y rango en pacientes con CM y CO. CM: cáncer de mama uni y bilateral, CO: cáncer de ovario uni y bilateral.

	<b>BRCA 1</b>	<b>BRCA 2</b>	<b>Sin VP</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>Edad CM</b>					
<b>Promedio (n)</b>	36,4 (13)	38,4 (19)	41,5 (102)	40,6 (134)	0,089
<b>Mínimo-Máximo</b>	28-48	28-63	28-81	28-81	
<b>Edad CO</b>					
<b>Promedio (n)</b>	46,0 (5)	53,3 (3)	51,7 (13)	50,6 (21)	0,471
<b>Mínimo-Máximo</b>	36-57	45-62	39-71	36-71	



**Figura 11.** Edad promedio de diagnóstico del cáncer de mama y cáncer de ovario en pacientes con VP BRCA1/2 y sin VP. Cada punto muestra el intervalo de confianza al 95% para la media; los intervalos de confianza en CM son más reducidos debido al menor error por disponer de mayor número de pacientes.

## Tipo de tumor

Se encontró asociación significativa entre la presencia de VP en BRCA1/2 y el tipo de cáncer ( $p=0,003$ ). Todos los casos con CM/CO presentaron mutaciones en BRCA1/2; en cambio, en los casos con CM o CO se observó una mayor proporción de pacientes sin VP.

La Tabla 7 muestra el número de pacientes con AP de cáncer, por tipo de tumor y genotipo, presentando los porcentajes calculados por tipo de tumor, por ejemplo, las pacientes con CM tuvieron 78,5% de variantes no patogénicas, 8 presentaron VP en BRCA1 (8.6%) y 12 (12.9%) VP en BRCA2.

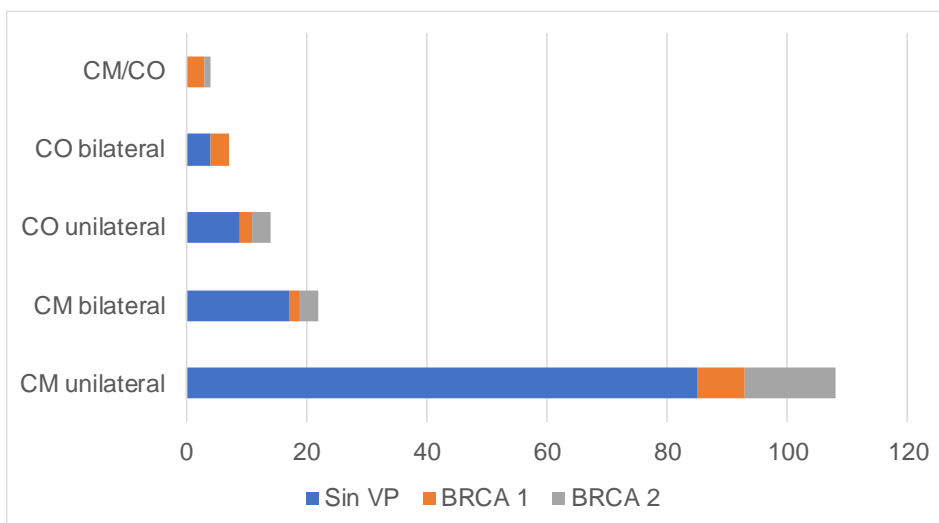
**Tabla 7.** Asociación entre el tipo de tumor y VP BRCA1/2. VP: variante patogénica. CM: Cáncer de mama. CO: Cáncer de ovario.

Tipo de tumor	VP BRCA1 n (%)	VP BRCA2 n (%)	Sin VP n (%)	Total n(%)
<b>CM</b>	8 (8.6)	12 (12.9)	73 (78.5)	93 (100)
<b>CM bilateral</b>	1 (5.5)	3 (16.7)	14 (77.8)	18 (100)
<b>CO</b>	2 (16.6)	3 (25.1)	7 (58.3)	12 (100)
<b>CO bilateral</b>	3 (43)	0 (0)	4 (57)	7 (100)
<b>CM/CO</b>	2 (75)	1 (25)	0 (0)	3 (100)
<b>Total</b>	16	19	98	133

Al aplicar la prueba exacta de Fischer, se encontró asociación significativa entre la presencia de VP en BRCA1/2 y el tipo de cáncer ( $p=0,003$ ), esta relación se puede visualizar en la Figura 10, donde el CM, CM bilateral y CO, muestran un perfil similar con mayor proporción de pacientes sin VP, y menores proporciones de pacientes con mutaciones en BRCA1/2. Todas las pacientes con CM/CO presentaron VP en los genes estudiados, 3 con VP en BRCA1 (75%) y 1 con VP en BRCA2 (25%). (Figura 12).

En el grupo Sin AP de cáncer se registraron las neoplasias del caso índice:

- 19 CM: 2 con mutaciones en BRCA1; 2 con mutaciones en BRCA2
- 2 CO sin VP
- 1 caso con CM/CO y VP en BRCA1.



**Figura 12.** Tipo de tumor y variantes patogénicas en pacientes con AP de cáncer. CM: Cáncer de mama, CO: Cáncer de ovario.

## Antecedentes personales

No hubo asociación significativa entre los casos con VP en BRCA1/2 y los AP de cáncer. Se consideraron los genes individualmente (Tabla 8,  $p=1,000$ ) y combinados como categoría Con VP/Sin VP y en ninguno se encontró asociación estadística. ( $p=0,7993$ ).

**Tabla 8.** Asociación entre los antecedentes personales de cáncer y el genotipo de las pacientes BRCA1/2. AP: antecedentes personales. VP: variante patológica

AP de cáncer	VP BRCA1 n (%)	VP BRCA2 n (%)	Sin VP n (%)	Total n (%)
Si	16 (12,03)	19 (14,29)	98 (73,78)	133 (100)
No	3 (13,64)	2 (9,09)	17 (77,27)	22 (100)
Total	19	21	115	155

## Antecedentes familiares

No se observó asociación significativa entre los casos Con y Sin VP en BRCA1/2 y los AF, ni con los genotipos considerados individualmente (Tabla 9,  $p=0,3473$ ) o combinados como categoría Con VP/Sin VP ( $p=0,2411$ ).

**Tabla 9.** Asociación entre los antecedentes familiares de cáncer y el genotipo de las pacientes BRCA1/2. AF: Antecedentes familiares. VP: variante patológica.

AF de cáncer	VP BRCA1 n (%)	VP BRCA2 n (%)	Sin VP n (%)	Total n (%)
Si	18 (13,04)	20 (14,49)	100 (72,46)	138 (100)
No	0 (0,00)	2 (11,76)	15 (88,24)	17 (100)
Total	18	22	115	155

## Acestría auto percibida y genética

El 100% de los pacientes en los que se determinó acestría genética y se lo relacionó con el linaje percibido tenían mutaciones en los genes BRCA 1/2.

## **Correlación entre características histopatológicas y variantes genéticas**

### **Tipo histológico**

En el grupo de pacientes con AP de cáncer, no se detectó asociación significativa entre los casos con y sin VP y el tipo de histología, ni con los genotipos considerados individualmente (Tabla 10,  $p=0,3434$ ) o combinados como VP BRCA1/2 o sin VP ( $p=0,4605$ ).

**Tabla 10.** Asociación entre la histología de la neoplasia y el genotipo de las pacientes BRCA 1/2. CM: cáncer de mama. CO: cáncer de ovario. CDI: Carcinoma ductal invasor. CLI: carcinoma lobulillar invasor. VP: variante patogénica o probablemente patogénica.

Histología	VP BRCA1 n (%)	VP BRCA2 n (%)	SIN VP n (%)	Total
CM CDI	11 (10.1)	15 (13.8)	83 (76.1)	109 (100)
CM CLI	0 (0.0)	1 (25)	3 (75)	4 (100)
CM Mucinoso	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100)
CO Seroso	2 (16.6)	2 (16.6)	8 (66.8)	12 (100)
CO Seroso alto grado	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (100)
CO Endometrioide	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)
Total	16	19	98	133

En el grupo sin AP de cáncer se registraron 19 casos con antecedentes de CM y CM bilateral y un caso con CM/CO, 15 con CDI y 5 CLI. En el grupo con CO en el caso índice, se registró un caso con carcinoma seroso y otro con carcinoma seroso de alto grado.

### **Tumor de mama: receptores hormonales y HER2**

Se detallan los resultados de los pacientes con AP de cáncer:

RE: No se encontró asociación significativa entre el genotipo y la presencia de receptores estrogénicos, ni con los genotipos considerados individualmente (Tabla 11,  $p=0,5284$ ) o combinados como con VP/sin VP ( $p=0,6909$ ).



**Tabla 11.** Asociación entre los receptores estrogénicos (RE) y el genotipo de las pacientes BRCA1/2  
RE: Receptores de estrógeno, VP: variante patológica o probablemente patológica.

RE	VP BRCA1 n(%)	VP BRCA2 n(%)	Sin VP n(%)	Total n(%)
Negativo	2 (5.4)	6 (16.2)	29 (78.4)	37 (100)
Positivo	9 (11.7)	10 (13)	58 (75.3)	77 (100)
Total	11	16	87	114

RP: No se encontró asociación significativa entre el genotipo y la presencia de receptores progestínicos ni con los genotipos considerados individualmente (Tabla 12,  $p=0.4702$ ) o combinados como con VP/sin VP ( $p=1,000$ ).

**Tabla 12.** Asociación entre los receptores progestínicos (RP) y el genotipo de las pacientes BRCA1/2. RP: Receptores de progesterona, VP: variante patológica o probablemente patológica.

RP	VP BRCA1 n (%)	VP BRCA2 n (%)	Sin VPn (%)	Total n (%)
Negativo	3 (7.1)	7 (16.7)	32 (76.2)	42 (100)
Positivo	8 (11.1)	9 (12.5)	55 (76.4)	72 (100)
Total	11	16	87	114

HER2: El análisis estadístico no detectó asociación significativa entre el genotipo y la presencia de receptores HER2, ni con los genotipos considerados individualmente (Tabla 13,  $p=0,594$ ) o combinados como categoría patológica/no patológica ( $p=0,7604$ ).

**Tabla 13.** Asociación entre los receptores HER2 y el genotipo de las pacientes BRCA1/2. VP: variante patológica o probablemente patológica.

HER2	VP BRCA1 n(%)	VP BRCA2 n(%)	Sin VP n(%)	Total (%)
Negativo	9 (9)	16 (16)	74 (74)	99 (100)
Positivo	2 (13.3)	1 (6.7)	12 (80)	15 (100)
Total	11	17	86	114

## Tumor de mama triple negativo

No se observó asociación significativa entre el genotipo y CM triple negativo, ni con los genotipos considerados individualmente (Tabla 14,  $p=0,6261$ ) o combinados como categoría con VP/sin VP ( $p=0,6844$ ).

**Tabla 14.** Asociación entre CM triple negativo y el genotipo de las pacientes BRCA1/2. VP: variante patogénica o probablemente patogénica.

	VP BRCA1 n(%)	VP BRCA 2 n(%)	Sin VP n (%)	Total n(%)
Triple negativo	2 (6.0)	7 (21.3)	24 (72.7)	33 (100)
No triple negativo	9 (11.1)	11 (13.6)	61 (75.3)	81 (100)
Total	11	18	85	114

En el grupo de pacientes sin AP de cáncer se observaron 19 casos de CM, 12 con tumores TN y un caso de CM/CO.

## ***Rasgos clínicos y tipo tumoral de los casos con mutaciones en BRCA 1/2***

Se analizaron los rasgos clínicos y tipo tumoral de los casos asociados a variantes patogénicas y probablemente patogénicas en los genes BRCA1/2. Se detectaron mutaciones en 40 de 155 pacientes (25,8%); de éstas 19 (12,4%) corresponden a VP en el gen BRCA1 y 21 (13,5%) al gen BRCA 2.

### **Rasgos clínicos**

Del total de variantes patogénicas y probablemente patogénicas encontradas, se mencionaron 35 casos con AP de cáncer y 5 sin AP de neoplasias que reunían criterios para HBOC por antecedentes familiares.

Se registraron 19 VP en BRCA1 en total, 16 en pacientes con AP de cáncer y tres mutaciones sin AP. En BRCA2 se identificaron 21 mutaciones en total, 19 en casos con AP de neoplasias y dos sin AP de tumores (Tabla 2).

Al estudiar la edad de diagnóstico por tipo de cáncer, no se encontraron diferencias entre pacientes con VP en BRCA1, BRCA2 y sin VP en individuos con CM ( $p=0,089$ ) ni con CO ( $p=0,471$ ).

El tipo de tumor más frecuente en los casos con VP en BRCA1/2 fue CM (n:32) que se observó en un 44,4% y 68,2% respectivamente, incluyendo los 5 casos sin AP.

La presencia de AF de cáncer se observó en el 100% de los casos con mutaciones en BRCA1 y en el 90% de los casos con VP en BRCA2 (Tabla 9).

## **Características histopatológicas**

El CM ductal invasor fue el tipo histológico más frecuente entre las pacientes con antecedentes de CM y variantes patogénicas en BRCA1/2, seguido de CO seroso de alto grado. (Tabla 10).

Luego de analizar los casos con CM y VP en los genes BRCA1/2, se observó que RE fueron positivos en el 87% de los casos con VP en BRCA1 y en el 57.2% en BRCA2. (Tabla 11) RP fueron positivos en el 69.3% de los casos con VP en BRCA1 y en el 47.6% de los casos con VP en BRCA2. (Tabla 12) y HER2 resultó negativo en el 84.6% y 95.2% de los casos BRCA 1/2 respectivamente. (Tabla 13). En este análisis se incluyen los 5 casos sin AP en donde se identificaron 4 CDI: 2 con RE positivos, 1 con RP positivo y 1 CLI con RE y RP positivos.

Se observaron tumores triple negativos en el 23.1% de los casos con CM y mutaciones en BRCA1 y en el 38.1% de los casos con CM y VP en BRCA2. (Tabla 14).

## **Localización génica de las variantes patogénicas**

Se encontraron 40 VP pertenecientes a 34 familias. El listado se detalla en las Tablas 15 y 16.

**Tabla 15.** Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en BRCA1. Las VP que pertenecen a una misma familia se detallan en una misma fila.

EXÓN	VARIANTE	
EXÓN 2	c.66dupA	
	c.66dupA	
	c.64_65dup	
EXÓN 3	c.122A>G	
EXÓN 4	c.212G>A	
	c.211A>G	
	c.211A>G	
	c.211A>G	
EXÓN 10	c.3800T>G	
	c.3228_3229del	
EXÓN 11	c.1088del	c.1088del
	c.2043dupT	
	c.1912delG	
	c.1979_1982delTCAG	
	c.335dup	
EXÓN 13	c.4357+1del	
EXÓN 16 Y 17	c.4676-?_5074+?del	
INTRÓN 21	c.5332+1_5332+6InDel	

**Tabla 16.** Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en BRCA2. Las VP que pertenecen a una misma familia se detallan en una misma fila.

EXÓN	VARIANTE
EXÓN 8	c.658_659delGT c.658_659delGT c.658_659delGT
EXÓN 9	c.771_775del
EXÓN 11	c.2095C>T
	c.6641dupC
	c.6641dupC
	c.5237_5241del
	c.4478_4481delAAAAG
	c.6814delA
	c.2657del
	c.5864C>A
EXÓN 19	c.8463dupT c.8463dupT
	c.8463dupT c.8463dupT
	c.8463dupT
EXÓN 23	c.9008delG c.9008delG
	c.9008delG
INTRÓN 22	c.8953+1G>A

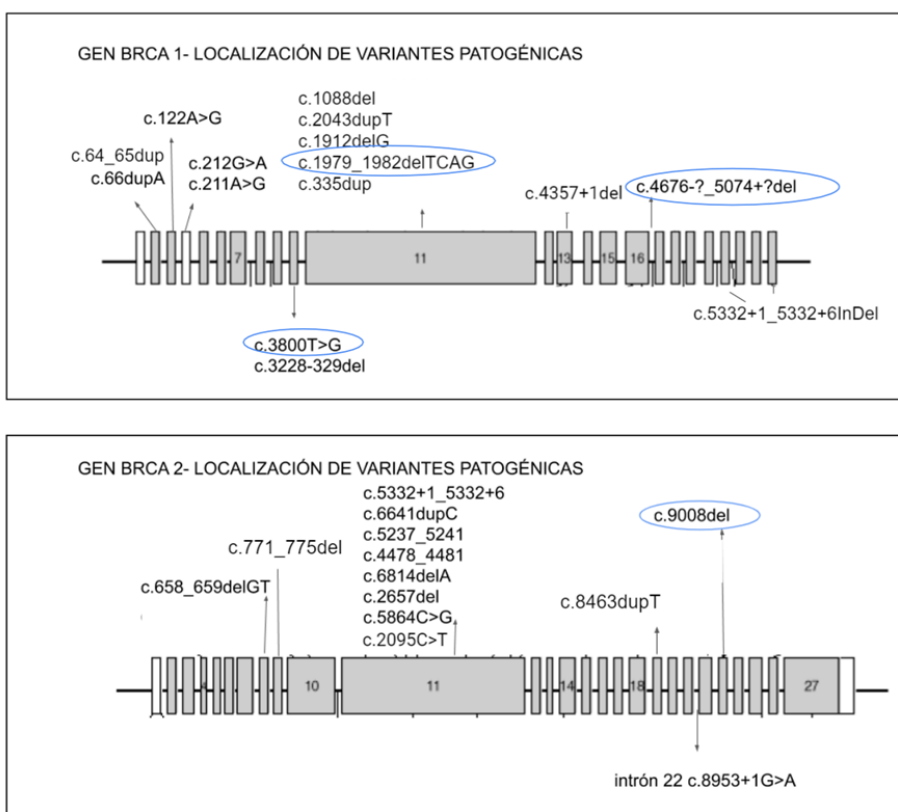
Como se menciona en la tabla anterior, se encontraron con más frecuencia mutaciones en el exón 11 del gen BRCA1, seguido del exón 4 y en el gen BRCA2 se identificaron en su mayoría variantes patogénicas y probablemente patogénicas en los exones 11 y 19.

## Prevalencia y frecuencia de mutaciones novedales

De 155 individuos estudiados, se hallaron 40 variantes patogénicas, es decir, que la prevalencia de mutaciones en la muestra fue del 25,8%; de éstas, 19 (12,2%) fueron en BRCA1 y 21 (13,5%) en BRCA 2.

El porcentaje de variantes novedales dentro del número de pacientes con variantes patogénicas fue 10,0% (4/40). Observamos que, tres de cuatro variantes novedales se detectaron en el gen BRCA1 y sólo una en el gen BRCA2.

La localización de las VP e identificación de VP novedales se muestra en la Figura 13.



**Figura 13.** Localización de VP y VP novedales. Las variantes patogénicas o probablemente patogénicas nóvedales se identifican con círculo azul.

## ***Ancestría en pacientes con mutaciones en BRCA 1/2***

Durante la elaboración de la genealogía se consultó a los pacientes sobre la ascendencia familiar auto percibida. De las 34 familias con variantes patogénicas se determinó ancestría genética en 15 familias. En la Tabla 17 se describen los resultados.

**Tabla 17.** Ancestría de casos con variantes patogénicas en BRCA1/2

VP	Ancestría auto percibida paterna y materna	Ancestría genética
BRCA1 c.2043dupT	Europa occidental y central 100%*	Europa occidental y central 75% Asia 21 % Nativo Americano 4%
BRCA1 c.3800 T>G	Europa occidental y central 50% Nativo americano 50%*	Europa occidental y central 49 % Asia 12% Nativo Americano 34% africano 5%
BRCA1 c.4357+delG	desconoce 100%	Europa occidental y central 69 % Sur de Europa 7% Asia 5% Nativo Americano 17% africano 2%
BRCA1 c122A>G	Europa occidental y central 50%, Sur de Europa 25% Desconocido 25%*	Europa occidental y central 76 % Sur de Europa 12% Asia 2% Nativo Americano 8% africano 2%
BRCA1 c.1979_1982delTCAG	Europa occidental y central 50% Europa del sur 25% Nativo americano 25%**	Europa occidental y central 84% Asia 16%
BRCA1 c.4676-?_5074+?del	Sur de Europa 50% Desconocido 50%*	Europa occidental y central 73 % Sur de Europa 23% africano 5%
BRCA1 c.64_65dup	Europa occidental y central 50% Europa del sur 50%	Europa occidental y central 84 % Sur de Europa 16%
BRCA1 c.1912delG	Desconoce 100%	Europa occidental y central 85 % Asia menor 6% Asia del este 2% Nativo Americano 5% africano 2%
BRCA1 c.211A>G	Europa occidental y central 25%- desconocido 75%*	Europa occidental y central 65 % Asia menor 13% Asia del este 4% Nativo Americano 10% africano 8%
BRCA1 c.66dupA	Europa occidental y central 100%*	Europa occidental y central 53 % Asia 47%
BRCA2 c.8463dup	Europa occidental y central 100%	Europa occidental y central 92% Asia 8%
BRCA2 c.658_659delGT	Europa central y occidental 50% Europa del sur 50% *	Europa occidental y central 92% Sur de Europa 4% Nativo americano 2% africano 2%

BRCA2 c.5237_5241del	Desconocido	Europa occidental y central 60 % Asia 8% Nativo Americano 26% africano 6%
BRCA2 c.9008delG	Europa central y occidental 75% Europa del este 25% **	Europa occidental y central 78 % Asia 22%
<b>BRCA2</b> c.8463dupT	Europa central y occidental 50% Europa del este 50% *	Europa occidental y central 91 % Asia 6% Asia del Este 3%

Para la comparación entre la ancestría auto percibida y la ancestría genética, se excluyeron 3 pacientes (BRCA1, c.4357+delG; BRCA1, c.1912delG y BRCA2, c.5237\_5241del) ya que la ancestría auto percibida fue 100% desconocida (Tabla 17). La prueba de Mantel con 9999 permutaciones produjo un valor  $R=0,1628$  ( $p=0,2208$ ), lo que indica que no hay correlación entre la ancestría auto percibida y la genética.

Se determinó la ancestría genética en las 4 mutaciones noveles de este trabajo, dos pacientes tenían antecedentes de neoplasias en la rama familiar materna, uno de ellos (BRCA1 c.3800T>G) con ancestría auto percibida materna Nativo Americana y ancestría genética Nativo Americana 34%; el otro caso (BRCA1: c.4676-?\_5074+?del) desconocía la ancestría materna auto percibida. Los otros dos casos con mutaciones noveles tenían antecedentes familiares en la rama paterna, en ambos casos se observó linaje europeo del centro/oeste y asiático.

## ***Utilidad de las calculadoras de riesgo***

### **Modelo de cálculo de riesgo de la Universidad de Pensilvania para mutaciones en BRCA1/2**

Se valoró la utilidad de PENNII en la muestra analizada. Como se muestra en la Figura 14 el valor medio del cálculo de riesgo en los tres grupos analizados (casos con mutaciones en BRCA1, en BRCA2 y sin mutaciones) no arrojó diferencias significativas ( $p=0,0041$ ). Las pacientes sin variantes patogénicas en BRCA1/2 tuvieron un promedio de porcentaje PENNII de 16,7%; rango (2-61%), que resultó significativamente menor al de las pacientes BRCA2 ( $p=0,006$ ), con promedio de 28,1 %; (rango 5-83%), pero estadísticamente similar a las pacientes con genotipo BRCA1 ( $p=0,2684$ ) con promedio 22,8%, rango (6-69%).



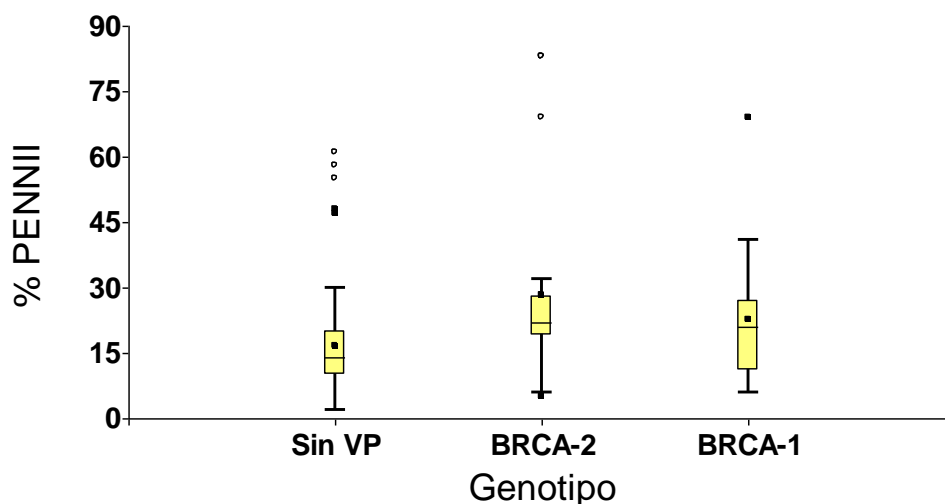


Figura 14. Modelo de cálculo de riesgo PENNII. BRCA1: con variante patogénica en BRCA1. BRCA2: con variante patogénica en BRCA2. SVP: Sin variantes patogénicas en los genes BRCA1/2. Nivel medio del porcentaje PENNII para las pacientes no mutadas, y pacientes con VP en BRCA 2/1. Las líneas dentro de las cajas representan la mediana (50% de las observaciones), los puntos dentro de las cajas representan el promedio, las cajas se extienden entre el primero y tercer cuartil (entre el 25% y 75% de las observaciones), las proyecciones (T) van entre los percentiles 5 y 95 (5% y 95% de los datos). Los valores extremos se indican con puntos fuera de los límites de las proyecciones.

El porcentaje PENNII se clasificó en categorías de riesgo bajo (<5), moderado (5-10) y muy alto (>10). El análisis de estas categorías de riesgo no mostró diferencias significativas entre las pacientes sin variantes patogénicas y con VP en BRCA1/2 (Tabla 18,  $p=0,5389$ ). Tampoco mostró significancia la relación entre las categorías de riesgo y el genotipo clasificado como patogénico/no patogénico ( $p=0,4723$ ).

**Tabla 18.** Asociación entre la categoría de la calculadora PENNII y el genotipo de las pacientes BRCA1/2. VP: variante patogénica o probablemente patogénica.

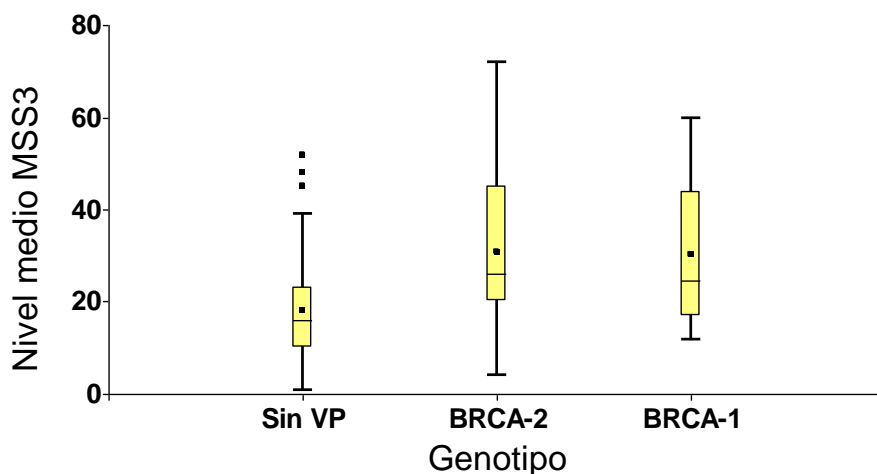
PENNII	VP BRCA 1	VP BRCA 2	Sin VP	Total
Riesgo bajo	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)	1
Riesgo moderado	4 (10,53%)	3 (7,89%)	31 (81,58%)	38
Riesgo muy alto	13 (11,82%)	19 (17,27%)	78 (70,91%)	110
Total	17	22	110	149

## Puntuación de Manchester

Se analizó también la MSS3 en la muestra analizada para este estudio, como se muestra en la Tabla 19 y Figura 15, se encontraron diferencias significativas en el nivel medio MSS3 para los casos sin VP, VP BRCA1 y BRCA2 ( $p=0,0001$ ).

**Tabla 19.** Promedio, mínimo y máximo MSS3 para cada genotipo de las pacientes. VP: variante patológica o probablemente patológica. DE= Desviación estándar.

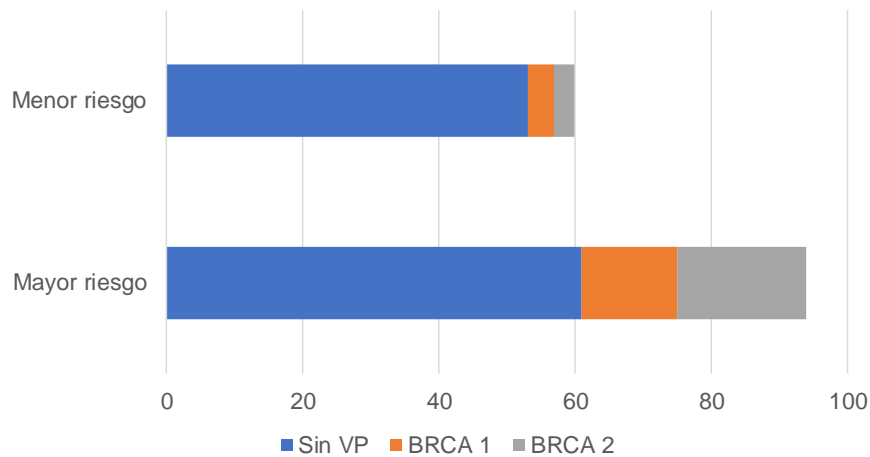
Genotipo	N	Promedio	Mínimo	Máximo	DE
Sin VP	114	18,2	1	52	10,6
VP BRCA 2	22	31,0	4	72	18,5
VP BRCA 1	18	30,1	12	60	16,5



**Figura 15.** Nivel medio de MSS3. BRCA1: con variante patológica en BRCA1. BRCA2: con variante patológica en BRCA2. Sin VP: Sin variantes patológicas en los genes BRCA1/2. Nivel medio de MSS3 para pacientes sin VP y con VP BRCA1/2. Las líneas dentro de las cajas representan la mediana (50% de las observaciones), los puntos dentro de las cajas representan el promedio, las cajas se extienden entre el primero y tercer cuartil (entre el 25% y 75% de las observaciones), las proyecciones (T) van entre los percentiles 5 y 95 (5% y 95% de los datos), Los valores extremos se indican con puntos fuera de los límites las proyecciones.

MSS3 se clasificó en dos categorías: menor riesgo ( $<15$ ) y mayor riesgo ( $\geq 15$ ). Al aplicarlo se observó una diferencia significativa entre las pacientes sin variantes patológicas y con VP en BRCA1/2 ( $p=0,0038$ ). Estas diferencias pueden verse en la Figura 16, donde el grupo de pacientes con menor riesgo tiene muy baja cantidad de integrantes

con VP BRCA1/2, mientras que el porcentaje de pacientes con mutación BRCA1/2 aumenta significativamente en el grupo de pacientes de mayor riesgo.



**Figura 16.** Categoría MSS3 por genotipo de las pacientes.

### ***Asociación entre variantes genéticas, edad de presentación de la neoplasia, tipo histológico tumoral, estado de RH en CM y MSS3***

En la Figura 17, se observa superposición entre los grupos de pacientes debido a las similitudes en la histología, edad de presentación y MSS3. Sin embargo, se visualiza también una variabilidad relativa en algunos grupos que se detallan a continuación.

Las pacientes con tumores de ovario uni o bilateral con histología serosa y serosa de alto grado se asociaron en su mayoría al grupo sin VP, con la categoría de edad de más de 51 años.

Las pacientes con CM uni o bilateral con VP en BRCA1/2 se asociaron con la edad de presentación más temprana, CDI y alto riesgo según MSS3. El polígono asociado a CM con VP en BRCA1 tiene menor superficie que el de CM con VP en BRCA2, lo que implica que CM con VP en BRCA1 está conformado por pacientes mucho más homogéneos en cuanto a MSS3 de alto riesgo, edad de presentación temprana y CDI.

Los pacientes con CM no portadoras de VP son un grupo más heterogéneo asociado con CLI y tumores mucinosos, lo que diferencia este grupo de los pacientes con CM y VP en BRCA1 y CM BRCA2.

Este análisis produce un gráfico denominado “biplot” (Figura 17) que resume las dos unidades de información: los parámetros estudiados, en este caso edad de presentación del cáncer, histología y Puntuación de Manchester de alto riesgo, con cinco grupos de pacientes que aparecen representados con polígonos: CM BRCA1, CM BRCA2, CM Sin VP, CO Sin VP y CO BRCA1 o BRCA2. Los pacientes con CO y VP BRCA1 y BRCA2 se agruparon debido al bajo número de muestras.

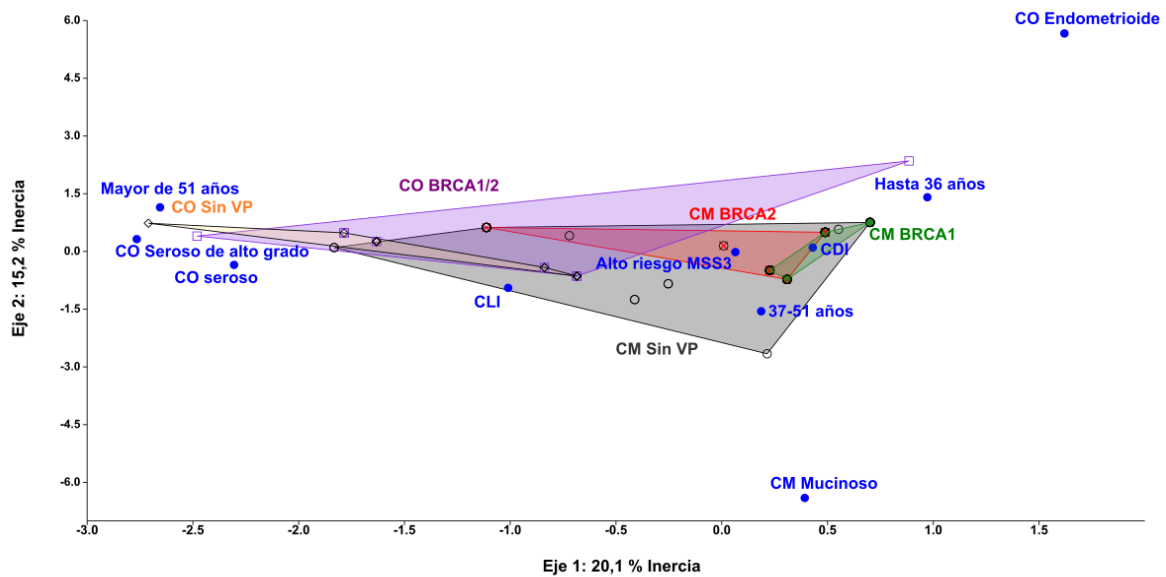


Figura 17. Biplot del análisis de correspondencia múltiple. Fig 36. Pacientes con CM sin variantes patogénicas (○), CM y VP en BRCA1 (●) CM y VP en BRCA2 (×), pacientes con CO sin variantes patogénicas (◇) y con VP en BRCA1 y 2 (□), Los tipos de tumores, así como la categoría de edad se indican con puntos azules, El porcentaje de información obtenido en cada eje (35,3% de inercia) es apropiado para sintetizar el número de características estudiadas a las pacientes.

***Capítulo IV***  
**DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

# ***DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES***

## ***Discusión***

En los últimos años, los avances en las técnicas de secuenciación de genes involucrados en el CM y CO, han permitido obtener un conocimiento más profundo del perfil molecular de estas neoplasias.

La historia del cáncer hereditario, relacionado a CM y CO, data de 1971 aproximadamente. La Sociedad Española de Oncología Médica, en su Manual de cáncer hereditario (38), hace referencia a una publicación de 1971 de Lynch y Krush (80), en donde se describieron 3 familias caracterizadas por CM y CO. Estos autores, comunicaron que el CM podría estar bajo el control de diversos genotipos diferentes, lo que daría lugar a la asociación de otras variedades histológicas de cáncer incluyendo el CO. En este artículo concluyeron que, "...probablemente por primera vez, se ha documentado una posible asociación etiológica-genética entre los carcinomas de mama y ovario; los hallazgos en cada familia, resultan congruentes con un modo de herencia autosómica dominante, a pesar de que será necesario realizar estudios adicionales que incluyan a un gran número de familias con carcinoma de mama y de ovario para poder discernir el modo de herencia" (80). La comprensión de la etiología genética del CM comenzó en 1990 cuando Hall y asociados (81) y poco después Narod y colaboradores (82) identificaron a los genes BRCA1/2 y los asociaron con el CM y CO. Estos hechos tan importantes han contribuido considerablemente a nuestra comprensión del cáncer hereditario.

En este trabajo se analizaron individuos con mutaciones en los genes BRCA1/2, sus características clínicas, anatomopatológicas y la prevalencia de mutaciones en una muestra de Córdoba, Argentina. El análisis de estos genes para el CM y CO se ha vuelto un estándar en las guías internacionales ya que su beneficio se refleja, no sólo en la contribución para la toma de decisiones terapéuticas, sino también en la importancia en detectar familias con riesgo aumentado de neoplasias y la oportunidad de diagnóstico precoz que esto permitiría. Determinar frecuencia y prevalencia de mutaciones y variantes génicas para los genes antes mencionados, en una muestra de pacientes con sospecha de HBOC, nos brinda información epidemiológica que podría determinar la necesidad de estrategias de cribado poblacional, diferentes de las actuales. En este momento se conocen pocos datos sobre las mutaciones frecuentes para HBOC en la población argentina y latinoamericana, por lo

cual, elaborar un mapa genético poblacional tendría impacto en atención primaria de la salud (métodos de cribado y población a riesgo). De acuerdo a diferentes publicaciones, sería importante desde el punto de vista sanitario (9,17,38,83), identificar familias con HBOC, ya que éstas presentan una herencia autosómica dominante con 80 a 85% de penetrancia, y sería beneficioso para ellos actuar sobre detección temprana del cáncer y prevención o llevar a cabo cirugías reductoras de riesgo en los casos seleccionados.

En este trabajo de tesis doctoral, primeramente se analizaron los datos relacionados con el tema troncal comparándolos con los de otras series (6,9,23,24,39,48,49,51) entre ellos, correlación entre variantes patogénicas en los genes BRCA1/2 y la edad de diagnóstico de las pacientes con neoplasias, localización, tipo de tumor y características histopatológicas del mismo, antecedentes personales y familiares de los casos incluidos en el estudio. Posteriormente se hizo referencia a las variantes patogénicas y aspectos planteados en los objetivos previamente detallados y finalmente se analizaron los resultados de modelos matemáticos utilizados para cálculo de riesgo.

#### *Correlación de características clínicas y variantes genéticas halladas en BRCA1/2*

La edad de diagnóstico, de la neoplasia del caso índice, es una de las características clínicas que se analizó en este trabajo y que resultó distinta para los grupos estudiados. Aquellas con CM uni y bilateral y variantes patogénicas en BRCA1 tuvieron, en promedio, una edad de diagnóstico de 36,4 años (rango: 28-48 años), con VP en BRCA2 de 38.5 años (rango: 28-63 años) y sin VP de 41 años (rango: 28-81 años). Este resultado es concordante con Copson y col (22) quienes publicaron un estudio de cohorte que incluyó 338 mujeres del Reino Unido con CM y VP en los genes BRCA1/2, en este artículo la edad de diagnóstico fue de 35 y 37 años para las pacientes con mutaciones en BRCA1/2 respectivamente, siendo esta diferencia significativa estadísticamente; también se mencionó que la edad de diagnóstico en los casos sin variantes patogénicas fue de 37 años; Muranen y col (83), en una publicación reciente, informaron resultados similares con edades de diagnóstico de 41.8 y 45 años para pacientes con VP en BRCA1/2 respectivamente. Cock-Rada y col. (9) analizaron la edad de diagnóstico de CM y CO de los casos con VP en genes supresores de tumores en Colombia, en donde la edad media de diagnóstico de CM fue de 36 años y sin mutaciones de 41; ésta publicación incluyó la edad de diagnóstico de individuos con mutaciones en diversos genes, BRCA1/2, Palb2, ATM, PMS2 y MSH2 y es posible que la diferente penetrancia tenga implicancias en la edad de diagnóstico. Respecto a Brasil, Da

Costa y col. (24), analizaron 95 pacientes con CM/CO y sospecha de HBOC, de las cuales 17 con CM presentaron variantes patogénicas en BRCA1/2 con una edad promedio de diagnóstico de 34 años comparado con el resto de las pacientes con VUS, variantes benignas o sin mutaciones que tuvieron una edad promedio de diagnóstico de 37 años.

Contrariamente a lo mencionado, podemos encontrar en la literatura publicada que, la edad de diagnóstico entre las pacientes con mutaciones en BRCA1/2, no difiere, como describió Atchley y col. (6) en una serie de 86 pacientes con VP en dichos genes, en donde se mencionó edades de diagnóstico de 42 y 43 años respectivamente. En 2020, Incorvaia y col. (23) y Santonocito y col. (84) publicaron artículos sobre la prevalencia y distribución geográfica de las VP en BRCA1/2 en la población de Sicilia y Roma respectivamente, ellos reportaron una edad promedio de diagnóstico de CM en mujeres con VP en BRCA1/2 de 41 y 49 años.

Respecto a Argentina, en 2018, Solano y col. (51) publicaron un trabajo sobre mutaciones en la población judía ashkenazi, allí se mencionó una edad media de diagnóstico de CM, en pacientes con mutaciones en genes supresores de tumores, de 41.6 años. La misma autora reportó en 2012, el primer texto sobre cáncer hereditario en Argentina, pero considerando el diseño del trabajo no es posible establecer una comparación; sin embargo, resulta interesante mencionar algunos datos sobre dicha publicación: se incluyeron para el análisis de mutaciones en BRCA1/2 a 94 individuos de 134 estudiados, aquellos con antecedentes personales de CM y/o CO sin AF eran menores de 40 años y los que tenían ambos antecedentes no tenían limitaciones en la edad. Cabe destacar que 43 de 134 pacientes incluidos en este trabajo tenían AP y AF de CM y/o CO y pertenecían al grupo menor de 40 años, los restantes 54 eran mayores de 40 años (48).

Analizando la edad de diagnóstico del CO uni y bilateral, en nuestra serie de pacientes, observamos que en los casos con VP en BRCA1 la edad fue de 46.1 años (rango: 36-57 años), en aquellos con VP en BRCA2 53.3 (rango: 45-62 años) y en los que no tenían variantes patogénicas 51,5 años (rango: 39-71 años). Éstos resultados coinciden con lo publicado en series de casos, Incorvaia y col. (23) y Santonocito y col. (84) mencionan edades de diagnóstico de 52 y 55 años para las pacientes con CO y VP en BRCA1/2. Gallardo Rincon y col. (41), en un artículo sobre la población de Méjico, describen que la edad de diagnóstico en aquellos casos con CO, fue de 46 y 54 en pacientes con mutaciones en BRCA1/2 siendo ésta diferencia significativa. Por otro lado, Solano y col. (51), mencionan edad de diagnóstico de 60.6 años en las pacientes con CO. En tal sentido, la diferencia en la edad de diagnóstico entre pacientes con y sin mutaciones en los genes



BRCA 1/2, continúa siendo controvertida y posiblemente varíe entre las diferentes poblaciones, ya que la epigenética juega un rol importante en la penetrancia de las mutaciones. También debemos tener en cuenta que el bajo número de pacientes con antecedentes personales de CO, incluidos en este estudio, no permite establecer una conclusión al respecto.

HBOC se caracteriza por presentar riesgo aumentado de CM y CO; en el desarrollo de esta tesis se encontró relación entre el tipo de tumor y mutaciones en BRCA1/2. El CM, CM bilateral y CO, muestran un perfil similar con mayor proporción de pacientes no mutados, y menores proporciones de pacientes con VP en BRCA1/2. Sin embargo, todas las pacientes con CM/CO (n:4) presentaron mutaciones en los genes estudiados, 75% en BRCA1 y 25% en BRCA2; aunque este resultado tiene significado estadístico, el bajo número de casos con ambas neoplasias hace recomendable disponer de más pacientes con esta asociación para comprobar si la conclusión se mantiene. También se observó, que las pacientes con CO bilateral no presentaron variantes patogénicas en BRCA2, aunque si lo hicieron en BRCA1; sin embargo, el escaso número de pacientes no permite establecer una conclusión.

En la literatura existen publicaciones que, en general, analizan de manera independiente pacientes con CM y CO con resultados similares a los hallados en esta tesis. Incorvaia y col. (23) mencionaron 200 pacientes con mutaciones, 51% eran portadores de VP en BRCA1, 48% en BRCA2 y 1% mostraron una heterocigosidad doble para mutaciones en BRCA1/2. Entre los 102 pacientes con VP en BRCA1, 57,8% tenían CM femenino, 8% eran bilaterales, 28,4% tenían CO y 10,8% tenían CM/CO. Los tumores principales de los 96 individuos con mutaciones en BRCA2 se distribuyeron de la siguiente manera: 71.9% CM femenino de los cuales 14% eran bilaterales, 16.7% CO y 6 6.2% tuvieron CM/CO. Da Costa y col. (24) mencionaron una prevalencia de 82.4% de CM en su muestra analizada, 6,3% CO y 1% con CM/CO, también mencionaron cáncer gástrico como tumor principal y un individuo con neoplasia de endometrio. Cock-Rada y col. (9) reportaron 10 mutaciones en BRCA1, 9 con CM como tumor principal y uno con CO bilateral; en BRCA 2 se describieron 5 VP en pacientes con CM y dos con CM bilateral; cabe destacar que el único caso con AP de CM/CO no presentó VP en ninguno de los genes estudiados, (n:85).

En Argentina, Solano y col. analizaron mutaciones no fundadoras en la población Ashkenazi, detallaron 279 pacientes estudiados de los cuales se encontraron mutaciones en 34 mujeres con CM, 7 con CO y 6 con CM/CO. La misma autora, en 2017, analizó 940 probandos y revelaron 179 (19.04%) mutaciones deletéreas, 105 en BRCA1 de las cuales

8 tenían CM/CO, 11 CO, 85 CM, de los cuales 6 eran bilaterales y 74 en BRCA2: 6 casos con CM/CO, 2 CO y 66 CM de los cuales 5 eran mujeres con CM bilateral y 3 hombres con CM (49,51). El CM es el tumor más frecuente en los casos con VP en BRCA1/2 en nuestro trabajo y aunque los criterios de inclusión de las publicaciones mencionadas anteriormente difieren de las planteadas en esta tesis, resulta evidente que el CM es el tumor que más se asocia a mutaciones en BRCA1/2.

En este mismo contexto, se puede comparar el grupo de estudio de esta tesis con lo publicado en la literatura respecto a la presencia de antecedentes personales y familiares. En nuestro trabajo se incluyeron 133 mujeres con AP de cáncer y 22 sin antecedentes personales de neoplasias que reunían criterios para HBOC. Cuando se analizó la relación entre la presencia o ausencia de mutaciones en los genes BRCA1/2 y los AP, no se encontró asociación significativa. Tampoco hubo asociación significativa entre el genotipo y los antecedentes familiares, aunque cabe mencionar que dos de las pacientes con mutaciones en BRCA2, no refirieron antecedentes familiares de cáncer y que todos los casos con VP en BRCA1 mencionaron AF. Esta información no se encuentra analizada en publicaciones de manera similar a la nuestra, ya que el registro de este dato es muy variable y está sujeto al diseño del estudio en particular. Podemos mencionar, a la publicación de Incorvaia y col. (23) sobre mutaciones en BRCA1/2 en Sicilia, en donde se detalla una ampliación en los resultados que incluye el estudio de las mutaciones identificadas a familiares sanos, en este segundo análisis incluyen a 485 individuos, 259 (53,4%) con VP en BRCA1, 222 (45,8%) en BRCA2 y 4 individuos (0,8%) con doble heterocigosidad para BRCA1 and BRCA2. De los 259 con VP en BRCA1, 44,8% tenían antecedentes de neoplasias, 51,3% no presentaban AP y 3,9% fueron excluidos. Entre los 222 con VP en BRCA2, 47,3% tenían AP de cáncer, 49,1% eran asintomáticos y 3,6% fueron excluidos (23). Las publicaciones de Solano y col. también incluyeron individuos sanos: 181 con AP de cáncer y 98 sin AP, de los cuales se hallaron mutaciones en BRCA1/2 en 11 individuos: 2 hombres y 9 mujeres y en la otra publicación, de un total de 940 paciente analizados, 230 tenían sólo antecedentes familiares (49,51).

#### *Asociación entre características histopatológicas y variantes encontradas en BRCA1/2*

En este estudio, no se detectó asociación significativa entre el genotipo y el tipo de histología, aún con los genotipos considerados individualmente o combinados como mutado/no mutado. Tampoco hubo asociación significativa respecto al estado de los receptores de estrógeno y progesterona en los casos con CM. En nuestra muestra de casos

con VP en BRCA1/2, observamos que el CM ductal invasor y el CO seroso, fueron las patologías más frecuentes. Al analizar el estado de los receptores en CM, observamos que la mayoría de los casos eran luminales, sin embargo, se destaca el porcentaje de CM TN en el 23,1% y 38,1% de los casos con mutaciones en BRCA1/2 respectivamente. Este resultado está por encima de la frecuencia de neoplasias de mama triple negativo en el CM en general (10-15%) y está en concordancia con otras publicaciones sobre HBOC que se detallan más adelante. El bajo número de pacientes con CO (n:17) y la falta de información, en algunas muestras, sobre el grado histológico, no permitieron realizar una comparación con la bibliografía, aunque se puede mencionar que la histología serosa predomina en la muestra de pacientes en concordancia con lo esperable.

En congruencia con nuestros hallazgos, encontramos al estudio de Atchley y col. que analiza características clínicas y patológicas de pacientes con CM con y sin mutaciones en BRCA1/2. En ese trabajo, se incluyeron 491 pacientes, todas con CM ductal o lobulillar invasor; 56 (11,4%) tuvieron VP BRCA1, 30 (6,1%) en BRCA2, y una mujer tuvo dos mutaciones, una en BRCA1 y otra en BRCA2 (0,2%). El 57,1% de los casos con mutaciones en BRCA1 y el 23,33% de los casos con VP en BRCA2 tuvieron tumores TN (6). Similares resultados describieron Copson y col. en donde se analizaron pacientes con CM ductal invasor y se observó que el porcentaje de tumores TN fue del 61% de los casos con VP en BRCA1, 10% en BRCA2 y 18% sin VP. En dicho trabajo, que estudió a 2733 pacientes con 338 individuos con CM y mutaciones en BRCA1/2, se halló una diferencia estadísticamente significativa en el análisis del estado de los receptores (22). Incorvaia y col. (23) mencionaron que el porcentaje de tumores de mama TN fue del 32,2% en los casos con VP en BRCA1, 13% en BRCA2 y respecto al CO, de 16 individuos, 15 tenían tumores serosos de alto grado. Da Costa y col. (24) publicaron que la mayoría de los pacientes (n = 84) fueron diagnosticados con CM, mostrando una prevalencia de 82,4% (n = 80) de CDI, el tipo luminal y TN en el 33,3 y 28,6% respectivamente. Similares resultados observaron Cock-Rad y col. en donde todos los pacientes con CM y mutaciones en BRCA1 tuvieron tumores triples negativos, en este estudio se mencionó un caso con histología medular, uno con carcinoma ductal *in situ* y otro con CM bilateral con un tumor ductal invasor y otro medular, en los restantes casos la histología es CDI, aunque cabe destacar que, el tamaño de la muestra en este grupo de pacientes estudiados fue pequeño (n:6). Los casos de CM con mutaciones en BRCA2 (n:7) eran CDI y un caso con CM bilateral tuvo también CD *in situ*, todos eran de tipo luminal. En este trabajo sólo se describió un caso de CO con histología serosa (9).

En términos de características clínico-patológicas, una publicación de 2021 de Lambertini y col. (85) concluyeron que, la mayoría de los casos de CM con variantes patogénicas en BRCA1, se asocia con RH negativos (76%), mientras que los que surgieron en pacientes con mutación BRCA2 fueron RH positivos (83%), esto no es concordante con lo observado en nuestro trabajo, en donde la mayoría de los casos con VP en BRCA 1/2 tuvieron RH positivos.

Por otro lado, la vasta evidencia científica (17,19), concluye que los casos de CM TN tienen menor edad de presentación en comparación con los tumores de mama luminales o HER2 enriquecidos, esto coincide con los resultados de nuestra muestra al igual que la mayor frecuencia de CM triple negativo entre los casos con VP en BRCA1/2.

#### *Variantes patogénicas en BRCA1/2*

Respecto a las variantes patogénicas halladas en la muestra, observamos que corresponden al 25% (40 de 155) esto quiere decir que con 95% de confianza, el porcentaje de genes BRCA mutados en la población estudiada se encuentra entre 19,2% y 33,6%. El porcentaje de variantes noveles dentro del número de pacientes con variantes patogénicas fue 10,0% (n:4), con un intervalo de confianza al 95% entre 3,6% y 27,0%, lo que indica que, con 95% de confianza, el porcentaje de variantes nóveles no es menor a 3,6% ni mayor a 27,0%. Este resultado es consistente con la hipótesis que indica que entre 10% y 15% de las variantes patogénicas que se encuentran, son nóveles (41,48,83,84,86). De las variantes nóveles, tres de cuatro fueron en BRCA1 y sólo una fue en BRCA2.

Al comparar nuestra serie de pacientes, con las publicadas en la literatura, encontramos similitudes como Atchley y col. (6) que informan 391 mujeres testeadas para VP en BRCA1/2, 11,4% con VP en BRCA1, 6,1% en BRCA2, 2,6% tuvieron variantes de significado incierto y 0,2% tuvo una mutación en ambos genes. Santonocito y col. (84) informaron un 22% de mutaciones en BRCA1/2 (n: 2351); 250 VP en BRCA1, 260 en BRCA2 y ocho en BRCA1/2; mencionaron 5 variantes patogénicas noveles en este estudio y respecto a las variantes encontradas el autor destacó que “...las variantes más frecuentes en BRCA1 son c.5266dupC (9,6%) y c.4117G> T (9,2%) seguido de otras detectadas en un rango entre 1,6% a 5,2%. Entre las variantes en general: nueve fueron fundadoras y, en particular, 6 fueron reportadas como fundadoras italianas, tres de estas tuvieron una frecuencia alta: c.4117G> T (9,2%), c.4964\_4982del (3,2%) y c.1360\_1361delAG (1,6%) en BRCA1. Por el contrario, para BRCA2, las variantes más frecuentes mostraron una

*distribución homogénea que van del 1,6% al 3,6%.” Da costa y col. (24) mostraron una frecuencia de variantes patogénicas del 23.4% (n:22) en los genes supresores de tumores de alta penetrancia; en 84 individuos estudiados se encontraron 17 mutaciones en BRCA1/2 es decir, una frecuencia de 18.1%. Los autores menciona una mutación frecuente denominada p.Gln1756Profs\*74 (c.5266dupC) en BRCA1, identificada en 11,7% de pacientes y en la discusión se refiere a ella *“Esta variante ha sido descrita en el estudio de Timoteo et al., con una frecuencia del 3%. Esta variante es comúnmente encontrada en la población de América del Sur y ha sido bien descrita en Brasil, especialmente en casos con CO, sin embargo, en nuestra cohorte la encontramos en casos de CM. Esta es una variante fundadora judía Ashkenazi muy común en el Norte de Europa y la explicación para su alta frecuencia en el sur de Brasil está determinada por la fuerte ancestría europea en esta zona”*. Cock-Rada y col. (9) también mencionaron una frecuencia de 22,5% (19/85) de VP en los genes BRCA1/2 en la muestra estudiada. Siete VP en BRCA1, 8 en BRCA2, y cuatro en genes de moderada penetrancia. Ellos hallaron 5 mutaciones diferentes en BRCA1 y 4 en BRCA2 en familias no emparentadas entre sí y sólo una mutación (1,2%) fue una variante patogénica fundadora colombiana: BRCA1: c.5123C>A (A1708E). El autor aclaró que, la mayoría de las mutaciones encontradas, no habían sido reportadas en la población colombiana, aunque sí fueron halladas en bases de datos internacionales, incluyendo BRCA2 c.9246dupG, que fue recurrente en 5 individuos no relacionados, en la discusión hace referencia a este tema *“Nosotros reportamos el primer caso con grandes rearrreglos del gen BRCA2 en Colombia. Es interesante mencionar que esta mutación ha sido observada en pacientes de origen español”*.*

Por otro lado, algunos autores reportan prevalencias menores que las halladas en esta tesis, entre ellos Copson y col. (22) incluyeron mujeres menores de 40 años con CM invasor y encontraron 12% de mutaciones en BRCA1/2 en 2.733 pacientes estudiadas; Incorvaia y col. (23) reportaron que de los 1346 pacientes estudiados, se hallaron mutaciones en los genes BRCA1/2 en 200 individuos (14,8%), 102 en BRCA1, 96 en BRCA2 y un caso con mutación doble heterocigota en BRCA1/2. La VP germinal más frecuente en la población Siciliana fue BRCA1-5083del19 (HGVS nomenclature: c.4964\_4982del; p.Ser1655fs), el autor refiere que *“El análisis del haplotipo de portadores de esta VP, demostró que estos sujetos proceden de un antepasado común. Esta variante se observó en varias familias con cáncer de mama y de ovario y fue descrita por primera vez como una variante fundadora calabresa, del sur de Italia, pero hoy en día se considera una posible mutación fundadora siciliana”*.

En 2016 Ossa y col. (42) publicaron un trabajo sobre mutaciones fundadoras en América Latina, allí se mencionó el estudio Argentino de 2018 de Solano y col. en donde se planteó que las tres mutaciones judías ashkenazi eran fundadoras en Argentina (51). Dicho estudio incluyó a 40 individuos con ascendencia judía ashkenazi y la recurrencia de las tres mutaciones fundadoras fue del 42%. En el grupo de pacientes no judías ashkenazi no se identificaron mutaciones recurrentes, aunque cabe destacar la identificación de la VP c.3034del4 en el gen BRCA2, que ha sido descrita como fundadora en Colombia. En este aspecto debemos mencionar que en nuestro trabajo identificamos tres mutaciones en BRCA2 que se repitieron en individuos no emparentados, más específicamente hallamos la variante patogénica c.6641dupC (BRCA 2, exón 11) en dos familias no relacionadas, esta VP ha sido reportada en bases de datos internacionales tanto europeas como norteamericanas. La mutación c.8463dupT (BRCA2, exón 19) fue hallada en tres familias diferentes y también se encuentra reportada en base de datos internacionales europeas, norteamericana y canadienses; respecto a esta mutación cabe destacar que dos de las familias tienen estudio de ancestría genética, y en todas predomina la ascendencia europea central y occidental. En la Tabla 16, se describe la variante patogénica c.9008del en BRCA2 exón 23, ésta fue una mutación novel al momento de realizar el estudio y llamativamente se encontró la misma mutación en otro paciente de Córdoba, no emparentado. En junio de 2019 esta variante fue registrada en una base de datos, pero no hay publicaciones al respecto. Una de las dos familias cordobesas portadoras de esta variante patogénica, tiene estudio de ancestría genética con 78% de ascendencia en la región europea del centro y oeste y 22% asiática.

Urbina-Jara y col. (25) publicaron una revisión sobre mutaciones en pacientes con CM de 21 países de América Latina, allí se mencionaron mutaciones fundadoras frecuentes en BRCA1 c.3450del4, c.5123C>A y en BRCA2 c.3034del4 en Colombia; c.5382insC en BRCA1, c.6633del5 y c.156\_157insAlu en BRCA2 prevalentes en Brasil; las tres variantes en la comunidad ashkenazi argentina (c.66\_67delAG and c.5263insC en BRCA1 y c.5946delT in BRCA2); en México BRCA1 delección de exones 9–12 es registrada como fundadora, c.2805\_2808delAGAT y c.3124\_3133delAGCAATATTA en BRCA1 y c.2639\_2640delTG, c.5114\_5117delTAAA en BRCA2 son reportadas como patogénicas recurrentes. En Puerto Rico, la variante E1308X in BRCA2 es la más frecuente en casos con HBOC, en Chile, c.3331\_3334delCAAG y c.3759dupT en BRCA1, c.4740\_4742dupTG, c.5146\_5149delTATG en BRCA2 son muy prevalentes; en Perú se describen tres mutaciones recurrentes, c.185delAG y c.2080delA en BRCA1, c. 3034del4 en BRCA2 y en

Costa Rica, BRCA2 c.5531delTT. También se describen variantes frecuentes en diferentes países de América Latina, entre ellos BRCA2 c.2808\_2811del en siete países (Argentina, Brasil, Colombia, México, Perú, Uruguay, y Venezuela) y la variante en BRCA1 c.68\_69delAG y c.211A>G en 6 países.

En nuestro trabajo encontramos la variante patogénica c.211A>G en BRCA1 en tres familias no emparentadas, aunque dicha mutación no se encuentra publicada como recurrente en los reportes argentinos (48,49,51). En este aspecto es importante tener en cuenta que en Argentina existe una gran variabilidad en la ascendencia étnica y, como mencionaron García y col. (43), una gran cantidad de estudios han determinado la composición de marcadores con información ancestral de la población. En el centro de Argentina, particularmente en Córdoba y San Luis, el componente europeo es del 55 al 58% y Nativo Americano 44-46% a diferencia de lo publicado sobre Buenos Aires en donde la mezcla génica que reportaron Avena y col. (44) registró un 79,9% 15,8% y 4,3% de contribuciones europea, indígena y africana, respectivamente. Es posible que la variabilidad étnica en nuestro país explique la diferencia en mutaciones recurrentes que encontramos al compararnos con otras publicaciones de Argentina.

Ossa y col. en 2016 (42) también describieron en su revisión, mutaciones recurrentes y fundadoras en América Latina, entre las recurrentes en Brasil encontramos en el gen BRCA1 exón 3 la VP c.122A>G que describimos en la tabla 15 en nuestra serie de casos. La ancestría genética de la paciente reportada en nuestro trabajo, pertenece en un 76% a ancestría de Europa central y occidental, 12% sur de Europa, 8% nativo americano y 2% africano.

En nuestro trabajo analizamos si existía correlación entre la ancestría percibida por los pacientes y la ancestría genética, al realizar una comparación entre las 15 familias con VP en BRCA1/2, encontramos que no hay correlación significativa entre la ancestría percibida y la ancestría genética de los pacientes.

Continuando con la discusión sobre las variantes patogénicas y su localización, en la Figura 4, se muestra la localización de mutaciones en los genes BRCA1/2 en la población latina e hispánica detallada en un estudio mundial que incluyó 29.700 familias (39), y en las Figuras 6, 7 y 8 las regiones cluster de la población española y mejicana (38,41). La mayoría de las variantes patogénicas de nuestro estudio se localizan en la zona central de ambos genes, con predominio de exón 11 en los genes BRCA1/2. Estas zonas coinciden con lo publicado en la literatura sobre regiones cluster para CM y CO (22,38,39,41).

*Evaluación de las calculadoras de riesgo como herramienta para definir la probabilidad de un individuo de portar mutaciones en los genes BRCA1/2*

Respecto a la calculadora de riesgo desarrollada por la Universidad de Pensilvania, encontramos que el nivel medio del porcentaje PENNII es significativamente menor en pacientes no mutados que en pacientes con las mutaciones BRCA1/2. Sin embargo, al clasificarlo en riesgo bajo, moderado y muy alto, no hubo asociación significativa entre el valor de la calculadora PENNII y la presencia de variantes patogénicas, ya que, si bien 110 de 149 pacientes fueron clasificadas en riesgo muy alto, de éstas, sólo el 18,42% tuvo mutaciones, mientras que el 70,91% no tuvo. Esta alta proporción de pacientes no mutados, clasificados como alto riesgo, hace poco recomendable este índice en nuestra serie de casos.

MSS3 también mostró diferencias significativas en el nivel medio de las pacientes, siendo menor para pacientes no mutados que para los mutados en BRCA1/2. Al clasificar los pacientes en grupos de mayor o menor riesgo, sí se encontraron diferencias significativas, por cuanto en los pacientes de mayor riesgo se incrementó el porcentaje de pacientes con mutaciones BRCA1/2. Este índice parece más efectivo que el PENNII para detectar pacientes de riesgo en la muestra de pacientes de este trabajo.

Diferentes autores han validado los resultados de estas calculadoras de riesgo en las diferentes poblaciones, en este aspecto encontramos publicaciones sobre la evaluación de la calculadora PENNII, entre ellas se encuentra la publicación de Lindor y col. (29) en donde se la comparó con otras calculadoras de riesgo y concluyó que los resultados del modelo PENNII fueron mejores para predecir mutaciones en BRCA1 que en BRCA2 (81 frente a 72%) y que se adaptó de manera correcta a la población estudiada (norteamericana), con un área bajo la curva más alta en comparación con los otros cuatro modelos analizados (LAMBDA, BRCAPRO, Penn I y tabla de Myriad II). El autor concluyó que, además, la facilidad de uso del modelo PENNII es compatible con las prácticas clínicas. Este modelo de cálculo de riesgo se encuentra online y no es pago, por lo cual su uso es sencillo y de acceso rápido, aunque tiene algunas limitaciones respecto al caso índice y al espectro de tumores que se usan para el cálculo.

Respecto a MSS3, Evans y col. (30,87) concluyeron que el sistema de puntuación de Manchester ajustado por patología, parece proporcionar una estimación efectiva y fácil de usar para predecir la probabilidad de mutaciones en BRCA1/2; para esto se considera, como punto de corte, un valor de 15, en donde aquellos casos con valores superiores a 15 tendrían una probabilidad, igual o mayor al 10%, de presentar mutación y por consiguiente



serían candidatos a realizar estudios genéticos para BRCA1/2. Chew y col. (26) validaron la actualización de esta herramienta en el sudeste asiático, la conclusión del trabajo fue: *“Nuestros resultados indican que la actualización de MSS3 supera a las anteriores y es igualmente eficaz para identificar pacientes con mutaciones BRCA1/2 en la población del sudeste asiático.”*

Resulta importante destacar que, en nuestra población, no hay estudios de validación de calculadoras de riesgo para portar mutaciones en los genes BRCA1/2 y que tendría utilidad clínica realizar este análisis.

#### *Análisis de correspondencia múltiple*

Los métodos multivariados son útiles cuando se desea estudiar sistemas de múltiples variables, difíciles de visualizar o graficar simultáneamente. Finalizando con el desarrollo de la discusión, es importante mencionar que, en el análisis de correspondencia múltiple, la categoría de edad (menos de 36 años, entre 37 y 50 y más de 51), la histología del CM (ductal y lobulillar invasor) y CO (seroso y seroso de alto grado) y MSS3 permitieron diferenciar a las pacientes. Las pacientes con CM con variantes patogénicas tienen puntuación Manchester mayor a 15 y están asociadas con histología ductal, siendo los casos con VP en BRCA1, las que se asocian con menores edades de presentación. Las pacientes con CM, sin VP, son el grupo más variado y tienen predominio de histologías lobulillar. Las mujeres con CO con o sin variantes patogénicas muestran características muy similares y están asociadas con mayores edades de presentación, histología de tipo serosa y serosa de alto grado. En este caso, el análisis representa 35,3% de esa información que se cuantifica como “inercia”. Cuando la inercia es relativamente baja, implica que los grupos a comparar tienen poca variación y se parecen entre sí (77).

#### *Importancia clínica de los estudios genéticos*

Estudios futuros que exploren familias con predisposición hereditaria al cáncer, relacionada a genes de alta y moderada penetrancia, deberían llevarse a cabo en nuestra población con fines epidemiológicos y de atención primaria de la salud. Cabe destacar, que las decisiones médicas que se consideran en pacientes portadores de mutaciones en BRCA1/2, difieren de las que se aplican al resto de los individuos; tanto en portadores asintomáticos como en aquellos con neoplasias. En este aspecto, los estudios de cribado mamográfico no han demostrado utilidad en mujeres jóvenes, por lo cual la resonancia

magnética mamaria en mujeres con mutaciones en BRCA1/2, que deciden no realizar mastectomía bilateral reductora de riesgo, es el estudio de elección para diagnóstico temprano. Por otra parte, la reducción del riesgo de CM con mastectomía bilateral profiláctica es del 90-98% y cifras similares se observan para CO, en donde la anexoferoctomía bilateral reductora de riesgo, continúa siendo la estrategia profiláctica más utilizada ya que no se dispone de programas de seguimiento que hayan demostrado utilidad. Para los hombres portadores de VP en BRCA1/2, la detección del cáncer de mama incluye educación sobre el autoexamen mamario y examen clínico anual a partir de los 35 años; también se incluye la detección anual del antígeno prostático específico en suero y el examen rectal digital desde los 45 años. Relacionado a otras neoplasias con riesgo aumentado, las guías clínicas sugieren individualizar la vigilancia del melanoma y cáncer de páncreas de acuerdo con la historia familiar.

Actualmente, los tratamientos oncológicos dirigidos a VP en BRCA1/2, como los inhibidores de la Parp, plantean la necesidad de profundizar los estudios genéticos en cáncer no solo para identificar familias con riesgo aumentado, que requieren cribado diferente a la población en general para reducción de riesgo y diagnóstico temprano, sino también para la elección terapéutica más eficiente y con menor toxicidad disponible. (3,17,19,21)

#### *Consideraciones respecto al estudio*

Una de las limitaciones de este trabajo fue el pequeño número de mujeres con CO, esto no permitió realizar comparaciones entre los casos y sería interesante examinar este grupo con más detalle. Otra limitación importante, fue el posible sesgo de derivación en la población analizada, ya que las pacientes con criterios para HBOC y estudios moleculares para los genes BRCA1/2 fueron en su mayoría pacientes con seguro de salud que asistieron a consultas en instituciones privadas, los casos de instituciones públicas fueron muy escasos. Creemos que sería de interés, realizar estudios futuros que evalúen prospectivamente las mutaciones BRCA en una población con CM y CO no seleccionada y examinar las diferencias en las características patológicas del tumor y las características clínicas en pacientes BRCA-positivos y BRCA-negativos; en este aspecto hay que destacar la importancia de contar con informes anatomopatológicos homogéneos que tengan información sobre el grado nuclear e histológico. Las diferencias en la información proporcionada en los informes anatómo patológicos constituyen otra limitación en este trabajo. Otro condicionamiento de nuestro trabajo fue la falta de información sobre ancestría genética en todas las muestras con mutaciones en los genes BRCA1/2, tener esta

información va a colaborar con el desarrollo de un mapa genético que contribuya a establecer mutaciones fundadoras y asociadas al linaje nativo americano como ya se describe en otras poblaciones de América Latina.

## **Conclusiones**

- 1- Las pacientes con CM y mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, fueron diagnosticadas a edades más tempranas que aquellas sin mutaciones, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencias, en la edad de diagnóstico de las pacientes con CO con o sin mutaciones en BRCA1/2.
- 2- El CM fue el tumor más frecuente entre los casos mutaciones en los genes BRCA1/2; el tipo histológico ductal invasor, luminal, fue el más frecuente, aunque se observó una mayor proporción de tumores triple negativos comparados con los casos sin VP.  
El CO seroso de alto grado fue el tipo histológico más frecuente entre las pacientes con CO y mutaciones en BRCA1/2.  
El 100% de las pacientes con CM/CO presentaron VP en los genes BRCA1/2.
- 3- El 100% de los casos con mutaciones en BRCA1 y el 90% de los casos con VP en BRCA2 presentaron AF de neoplasias.
- 4- La prevalencia de mutaciones en la muestra fue del 25,8% y el porcentaje de variantes noveles fue del 10,0%. No encontramos, en este trabajo, mutaciones descriptas como recurrentes en Argentina.
- 5- No encontramos correlación estadística entre la ancestría auto percibida y la ancestría genética, en las 15 familias con mutaciones en BRCA1/2 analizadas.
- 6- El Score de Manchester mostró diferencias significativas, en los pacientes de mayor riesgo se incrementó el porcentaje de pacientes con mutaciones BRCA1/2. Este Score parece ser una herramienta más efectiva en identificar pacientes con riesgo de portar mutaciones en BRCA1/2 comparado con la calculadora de riesgo de la Universidad de Pensilvania.



**Capítulo V**  
**BIBLIOGRAFÍA**

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 25 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 26 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
3. UpToDate [Internet]. [citado 6 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-incidence-and-risk-factors/contributors>
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. [citado 25 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/>
5. Lee LJ, Alexander B, Schnitt SJ, Comander A, Gallagher B, Garber JE, et al. Clinical Outcome of Triple Negative Breast Cancer in BRCA1 Mutation Carriers and Non-carriers. *Cancer*. 15 de julio de 2011;117(14):3093-100.
6. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2008;26(26):4282-8.
7. Diez Gibert O. Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario y susceptibilidad genética al cáncer de mama: Aspectos moleculares. En: Alonso M, Balmaña J, Benavides M, Blanco I, Bruneti J, García-Foncillas J, et al., editores. *Cáncer Hereditario*. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2011. p. 383-417.
8. Registro Provincial de Tumores de Córdoba. *Cáncer: Incidencia y Mortalidad en Córdoba. 2004-2013*. Provincia de Córdoba y Departamento Capital [Internet]. Córdoba, Argentina: Gobierno de la Provincia de Córdoba.; 2017 [citado 3 de octubre de 2021]. 177 p. Disponible en: <https://datosestadistica.cba.gov.ar/dataset/156dea86-bc8d-4a9a-82df-04b67b6d63a7/resource/cbb151ad-1ed1-4f1b-a8d5-01b1eea486e4/download/publicacion-reg.-prov-tumores2004-13.pdf>
9. Cock-Rada AM, Ossa CA, Garcia HI, Gomez LR. A multi-gene panel study in hereditary breast and ovarian cancer in Colombia. *Fam Cancer*. enero de 2018;17(1):23-30.

10. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries: Global cancer statistics 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018. - Buscar con Google [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=Bray%2C+F.%3B+Ferlay%2C+J.%3B+Soerjomataram%2C+I.%3B+Siegel%2C+R.L.%3B+Torre%2C+L.A.%3B+Jemal%2C+A.+Global+cancer+statistics+2018%3A+GLOBOCAN+estimates+of+incidence+and+mortality+worldwide+for+36+cancers+in+185+countries%3A+Global+cancer+statistics+2018.+CA+Cancer+J.+Clin.+2018.&oq=Bray%2C+F.%3B+Ferlay%2C+J.%3B+Soerjomataram%2C+I.%3B+Siegel%2C+R.L.%3B+Torre%2C+L.A.%3B+Jemal%2C+A.+Global+cancer+statistics+2018%3A+GLOBOCAN+estimates+of+incidence+and+mortality+worldwide+for+36+cancers+in+185+countries%3A+Global+cancer+statistics+2018.+CA+Cancer+J.+Clin.+2018.&aqs=chrome..69i57j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
11. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de julio de 2012;30(21):2654-63.
12. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1 de mayo de 2011;121(2):353-7.
13. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 de noviembre de 2011;108(44):18032-7.
14. La Biblioteca Cochrane [Internet]. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://es.cochrane.org/es/la-biblioteca-cochrane-plus>
15. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 9 de septiembre de 2000;321(7261):624-8.
16. Frey MK, Koppam RV, Ni Zhou Z, Fields JC, Buskwofie A, Carlson AD, et al. Prevalence of nonfounder BRCA1/2 mutations in Ashkenazi Jewish patients presenting for genetic testing at a hereditary breast and ovarian cancer center. *Cancer.* 1 de marzo de 2019;125(5):690-7.



17. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F, ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. septiembre de 2011;22 Suppl 6:vi31-34.
18. McLaughlin JR, Rosen B, Moody J, Pal T, Fan I, Shaw PA, et al. Long-term ovarian cancer survival associated with mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Natl Cancer Inst*. 16 de enero de 2013;105(2):141-8.
19. National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. NCCN. 2021 [citado 25 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.nccn.org/login>
20. Antoniou AC, Easton DF. Risk prediction models for familial breast cancer. *Future Oncol Lond Engl*. abril de 2006;2(2):257-74.
21. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. septiembre de 2016;27(suppl 5):v103-10.
22. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. febrero de 2018;19(2):169-80.
23. Incorvaia L, Fanale D, Badalamenti G, Bono M, Calò V, Cancelliere D, et al. Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Families from Southern Italy (Sicily)-Prevalence and Geographic Distribution of Pathogenic Variants in BRCA1/2 Genes. *Cancers*. 5 de mayo de 2020;12(5):E1158.
24. da Costa E Silva Carvalho S, Cury NM, Brotto DB, de Araujo LF, Rosa RCA, Texeira LA, et al. Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population. *BMC Med Genomics*. 10 de febrero de 2020;13(1):21.
25. Urbina-Jara LK, Rojas-Martinez A, Martinez-Ledesma E, Aguilar D, Villarreal-Garza C, Ortiz-Lopez R. Landscape of Germline Mutations in DNA Repair Genes for Breast Cancer in Latin America: Opportunities for PARP-Like Inhibitors and Immunotherapy. *Genes*. 10 de octubre de 2019;10(10):E786.
26. Chew W, Moorakonda RB, Courtney E, Soh H, Li ST, Chen Y, et al. Evaluation of the relative effectiveness of the 2017 updated Manchester scoring system for predicting BRCA1/2 mutations in a Southeast Asian country. *J Med Genet*. mayo de 2018;55(5):344-50.

27. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Haney E, Holmes R, Stillman L. Manchester Scoring System (MSS) [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 [citado 7 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545866/table/appc.tab2/>
28. Trustees of the University of Pennsylvania. The Penn II Risk Model [Internet]. Bassett Center for BRCA; 2019. Disponible en: <https://pennmodel2.pmacs.upenn.edu/penn2/>
29. Lindor NM, Johnson KJ, Harvey H, Shane Pankratz V, Domchek SM, Hunt K, et al. Predicting BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: comparison of PENN II model to previous study. *Fam Cancer*. diciembre de 2010;9(4):495-502.
30. Evans DGR, Eccles DM, Rahman N, Young K, Bulman M, Amir E, et al. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet*. junio de 2004;41(6):474-80.
31. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. enero de 1995;56(1):265-71.
32. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de mayo de 2008;26(15):2568-81.
33. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1 de octubre de 2003;95(19):1482-5.
34. Lacroix M, Leclercq G. The «portrait» of hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. febrero de 2005;89(3):297-304.
35. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 25 de enero de 2012;307(4):382-90.
36. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 de julio de 2005;11(14):5175-80.
37. Collins LC, Martyniak A, Kandel MJ, Stadler ZK, Masciari S, Miron A, et al. Basal cytokeratin and epidermal growth factor receptor expression are not predictive of BRCA1 mutation status in women with triple-negative breast cancers. *Am J Surg Pathol*. julio de 2009;33(7):1093-7.

38. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer hereditario [Internet]. Tercera Edición. 2019 [citado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: [https://seom.org/images/Libro\\_Cancer\\_hereditario\\_2019.pdf](https://seom.org/images/Libro_Cancer_hereditario_2019.pdf)
39. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* mayo de 2018;39(5):593-620.
40. Hamel N, Feng B-J, Foretova L, Stoppa-Lyonnet D, Narod SA, Imyanitov E, et al. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *Eur J Hum Genet EJHG.* marzo de 2011;19(3):300-6.
41. Gallardo-Rincón D, Álvarez-Gómez RM, Montes-Servín E, Toledo-Leyva A, Montes-Servín E, Michel-Tello D, et al. Clinical Evaluation of BRCA1/2 Mutation in Mexican Ovarian Cancer Patients. *Transl Oncol.* febrero de 2020;13(2):212-20.
42. Ossa CA, Torres D. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review. *The Oncologist.* julio de 2016;21(7):832-9.
43. García A, Dermarchi DA, Tovo-Rodrigues L, Pauro M, Callegari-Jacques SM, Salzano FM, et al. High interpopulation homogeneity in Central Argentina as assessed by Ancestry Informative Markers (AIMs). *Genet Mol Biol.* septiembre de 2015;38(3):324-31.
44. Avena SA, Parolin ML, Dejean CB, Part MCR, Fabrikant G, Goicoechea AS, et al. Mezcla génica y linajes uniparentales en Comodoro Rivadavia (Prov. de Chubut, Argentina). *Rev Argent Antropol Biológica.* 2009;25-42.
45. Martínez Marignac VL, Bertoni B, Parra EJ, Bianchi NO. Characterization of admixture in an urban sample from Buenos Aires, Argentina, using uniparentally and biparentally inherited genetic markers. *Hum Biol.* agosto de 2004;76(4):543-57.
46. Alfaro EL, Dipierri JE, Gutiérrez NI, Vullo CM. Genetic structure and admixture in urban populations of the Argentine North-West. *Ann Hum Biol.* diciembre de 2005;32(6):724-37.
47. Luisi P, García A, Berros JM, Motti JMB, Demarchi DA, Alfaro E, et al. Fine-scale genomic analyses of admixed individuals reveal unrecognized genetic ancestry components in Argentina. *PloS One.* 2020;15(7):e0233808.
48. Solano AR, Aceto GM, Delettieres D, Veschi S, Neuman MI, Alonso E, et al. BRCA1 And BRCA2 analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south-American origin. *SpringerPlus.* 25 de septiembre de 2012;1:20.

49. Solano AR, Cardoso FC, Romano V, Perazzo F, Bas C, Recondo G, et al. Spectrum of BRCA1/2 variants in 940 patients from Argentina including novel, deleterious and recurrent germline mutations: impact on healthcare and clinical practice. *Oncotarget*. 24 de julio de 2016;8(36):60487-95.
50. Jara L, Morales S, de Mayo T, Gonzalez-Hormazabal P, Carrasco V, Godoy R. Mutations in BRCA1, BRCA2 and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in Central and South American populations. *Biol Res*. 6 de octubre de 2017;50(1):35.
51. Solano AR, Liria NC, Jalil FS, Faggionato DM, Mele PG, Mampel A, et al. BRCA1 and BRCA2 Mutations Other Than the Founder Alleles Among Ashkenazi Jewish in the Population of Argentina. *Front Oncol*. 2018;8:323.
52. Emery LS, Magnaye KM, Bigham AW, Akey JM, Bamshad MJ. Estimates of continental ancestry vary widely among individuals with the same mtDNA haplogroup. *Am J Hum Genet*. 5 de febrero de 2015;96(2):183-93.
53. Diniz-Filho JAF, Soares TN, Lima JS, Dobrovolski R, Landeiro VL, de Campos Telles MP, et al. Mantel test in population genetics. *Genet Mol Biol*. diciembre de 2013;36(4):475-85.
54. National Geographic Societ. Your Regional Ancestry: Regions [Internet]. <https://genographic.nationalgeographic.com/regions/>. 2014 [citado 9 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://web.archive.org/web/20141030185819/https://genographic.nationalgeographic.com/regions/>
55. National Geographic Society. Your Regional Ancestry: Reference Populations [Internet]. <https://genographic.nationalgeographic.com/reference-populations/>. 2014 [citado 9 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://web.archive.org/web/20140905195857/https://genographic.nationalgeographic.com/reference-populations/>
56. Comas Martínez D. La genètica de les migracions humanes: Seguint el rastre de les migracions a través del nostre genoma. *Mètode Rev Difus Investig* [Internet]. 1 de mayo de 2014 [citado 8 de octubre de 2021];0(0). Disponible en: <http://ojs.uv.es/index.php/Metode/article/view/3088>
57. Banco de Recursos de Comunicación del Ministerio de Salud de la Nación | Manual para la práctica clínica en asesoramiento genético en oncología. [Internet]. [citado 3 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-para-la-practica-clinica-en-asesoramiento-genetico-en-oncologia>

58. Portier BP, Wang Z, Downs-Kelly E, Rowe JJ, Patil D, Lanigan C, et al. Delay to formalin fixation «cold ischemia time»: effect on ERBB2 detection by in-situ hybridization and immunohistochemistry. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* enero de 2013;26(1):1-9.
59. Deyarmin B, Kane JL, Valente AL, van Laar R, Gallagher C, Shriver CD, et al. Effect of ASCO/CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype. *Ann Surg Oncol.* enero de 2013;20(1):87-93.
60. Viniegra M. Manual operativo de anatomía patológica del cáncer de mama [Internet]. 3 ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Instituto Nacional del Cáncer; [citado 3 de octubre de 2021]. 30 p. Disponible en: <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento198.pdf>
61. World Health Organization [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int>
62. de Dios Soler M, Acosta Haab G. Guía de Inmunohistoquímica para Técnicos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Instituto Nacional de Cáncer. Secretaría de la Salud. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Presidencia de la Nación; 46 p.
63. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de junio de 2010;28(16):2784-95.
64. INC-PROCAFA. Directorio de Recursos Humanos y Moleculares en Cáncer Hereditario [Internet]. 2021 [citado 9 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.directorioprocafa.inc.gob.ar/>
65. QIAGEN 2013–21. QIAamp DNA Accessory Set, Micro and Mini Kits - QIAGEN [Internet]. [citado 9 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.qiagen.com/us/products/discovery-and-translational-research/dna-rna-purification/dna-purification/genomic-dna/qiaamp-dna-kits/>
66. Nuñez LM, Llera A. Consenso sobre Informes de Estudios Moleculares en Cáncer Hereditario. Argentina.: Instituto Nacional de Cáncer, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación.; p. 22.
67. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat.* 2016;37(6):564-9.

68. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. RefSeq: NCBI Reference Sequence Database [Internet]. [citado 9 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>
69. EMBL-EBI. The European Bioinformatics Institute < EMBL-EBI [Internet]. [citado 9 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ebi.ac.uk/>
70. BRCA1 and BRCA2 genetic testing. ID: 620 v.11 [Internet]. [citado 3 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/cancer-genetics/adult/genetic-testing-for-heritable-pathogenic-variants/620-brca1-and-brca2-genetic-testing>
71. Programa Nacional de Cáncer Familiar [Internet]. Argentina.gob.ar. 2019 [citado 9 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/institucional/procafa>
72. Daniel WW, Cross CL. Biostatistics, A Foundation for Analysis in the Health Sciences. 10th ed. Hoboken: Wiley; 2013. 958 p.
73. Lowry R. VassarStats: Website for Statistical Computation [Internet]. 2021 [citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://vassarstats.net/>
74. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria.: R Foundation for Statistical Computing; 2021 [citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.R-project.org/>
75. Azzimonti Renzo JC. Bioestadística aplicada a Bioquímica y Farmacia. Segunda edición. Posadas: Editorial Universitaria; 2003. 534 p.
76. Di Rienzo J, Casanoves F, Balzarini M, González L, Tablada M, Robledo C. InfoStat [Internet]. Córdoba, Argentina: Centro de Transferencia InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba (UNC); 2020. Disponible en: <http://www.infostat.com.ar>
77. Greenacre MJ, Fundación BBVA. La Práctica del análisis de correspondencias [Internet]. Primera Edición. Barcelona, España: Fundación BBVA; 2008. 385 p. Disponible en: [https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2017/05/dat/DE\\_2008\\_practica\\_analisis\\_correspondencias.pdf](https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2017/05/dat/DE_2008_practica_analisis_correspondencias.pdf)
78. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontol Electron*. 4(1):9.
79. Galanter JM, Fernandez-Lopez JC, Gignoux CR, Barnholtz-Sloan J, Fernandez-Rozadilla C, Via M, et al. Development of a Panel of Genome-Wide Ancestry Informative Markers to Study Admixture Throughout the Americas. *PLOS Genet*. 8 de marzo de 2012;8(3):e1002554.

80. Lynch HT, Krush AJ. Carcinoma of the breast and ovary in three families. *Surg Gynecol Obstet.* octubre de 1971;133(4):644-8.
81. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 21 de diciembre de 1990;250(4988):1684-9.
82. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, Watson P, Conway T, Lynch J, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet Lond Engl.* 13 de julio de 1991;338(8759):82-3.
83. Muranen TA, Khan S, Fagerholm R, Aittomäki K, Cunningham JM, Dennis J, et al. Association of germline variation with the survival of women with BRCA1/2 pathogenic variants and breast cancer. *Npj Breast Cancer.* 1 de diciembre de 2020;6(1):44.
84. Santonocito C, Rizza R, Paris I, Marchis LD, Paolillo C, Tiberi G, et al. Spectrum of Germline BRCA1 and BRCA2 Variants Identified in 2351 Ovarian and Breast Cancer Patients Referring to a Reference Cancer Hospital of Rome. *Cancers.* 19 de mayo de 2020;12(5):E1286.
85. Lambertini M, Ceppi M, Hamy A-S, Caron O, Poorvu PD, Carrasco E, et al. Clinical behavior and outcomes of breast cancer in young women with germline BRCA pathogenic variants. *NPJ Breast Cancer.* 12 de febrero de 2021;7(1):16.
86. Zhu M, Wang T, Huang Y, Zhao X, Ding Y, Zhu M, et al. Genetic Risk for Overall Cancer and the Benefit of Adherence to a Healthy Lifestyle. *Cancer Res.* 28 de julio de 2021;canres;0008-5472.CAN-21-0836v2.
87. Evans DG, Harkness EF, Plaskocinska I, Wallace AJ, Clancy T, Woodward ER, et al. Pathology update to the Manchester Scoring System based on testing in over 4000 families. *J Med Genet.* octubre de 2017;54(10):674-81.

## Anexo

### *Abreviaturas*

ADN: Ácido desoxirribonucleico  
AGO: Asesoramiento Genético Oncológico  
AF: Antecedentes familiares  
AJ: Judio Askenazi

AP: Antecedentes personales  
AUC: Área bajo la curva  
BRCA 1/2: Genes de susceptibilidad a Cáncer de Mama tipo 1 y 2 .  
CDH1: gen de la caderina 1  
CDI: Carcinoma ductal Invasor  
CM: Cáncer de Mama.  
CO: Cáncer de Ovario.  
CHEK2: gen de la quinasa de punto de control 2.  
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético  
ESMO: Sociedad Europea de Oncología  
FISH: Hibridación in situ fluorescente  
GH: Grado histológico  
HBOC: Síndrome de Cáncer de Mama/Ovario hereditario.  
HER2: factor de crecimiento epidérmico humano  
HGVS: Human Genome Variation Society- Sociedad de la Variación del Genoma Humano  
HLA: Antígeno leucocitario humano.  
ID4: Regulador negativo de la expresión de BRCA1.  
INC: Instituto Nacional del Cáncer  
LRG: Locus reference genomic- Locus de referencia genómica  
mRNA: Ácidos Ribonucleicos mensajeros.  
MLPA: Amplificación de ligandos múltiples  
MSS3: Puntuación de Manchester  
NCCN: Red Nacional de Cáncer de Estados Unidos.  
NGS: Secuenciación de próxima generación  
OCCR: Región *cluster* o agrupada del cáncer de ovario  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PALB2: gen socio y localizador del gen BRCA2.  
PAFF: Punción aspiración con aguja fina  
PROCAFA: Programa Nacional de Cáncer Heredo Familiar  
PSA: Antígeno prostático específico.  
RAD51: gen Recombinasa.  
RACAF: Red Argentina de Cáncer Heredofamiliar  
RH: Receptores Hormonales.  
RE: Receptores de estrógeno.  
RP: Receptores de progesterona.  
SEER: Base de datos nacional de cáncer de los Estados Unidos de vigilancia, epidemiología y resultados finales.  
SLE: Sobrevida libre de enfermedad.  
SNPs: polimorfismo de nucleótido único.  
STK11: gen de la serina/treonina quinasa 11.  
SV: Sobrevida.  
TN: Triple negativo  
TP53: Gen de la proteína supresora de tumores  
VP: Variante patogénica o probablemente patogénica  
WHO: World Health Organization- Organización Mundial de la Salud



## Anexo Introducción

### Guías de la Red Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCCN)

Según las recomendaciones NCCN 2.2019, el HBOC (2a) se debe sospechar en:

- pacientes con CM diagnosticado antes de los 50 años
- CO (incluyendo neoplasia epitelial, de las trompas de Falopio y primario peritoneal)
- múltiples tumores de mama primarios uni o bilaterales
- CM triple negativo: receptor de estrógeno, progesterona y el estado del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativos, particularmente diagnosticado antes de los 60 años
- neoplasias de páncreas y/o próstata en una familia con CM/Ovario a cualquier edad
- CM en un individuo con ascendencia judía asquenazi
- dos o más familiares con CM antes de los 50 años
- tres o más familiares con CM a cualquier edad
- Mutación familiar identificada en genes BRCA 1/2.

### Guías de la Sociedad Europea de Oncología

Las guías ESMO, sugieren realizar estudios moleculares en pacientes con (3):

- historia familiar y/o personal de tres o más casos de CM y de Ovario, al menos uno menor de 50 años
- dos casos de CM en menores de 40 años
- CM en varón y cáncer de ovario o mama a edades tempranas
- personas con ascendencia judía asquenazi con CM antes de los 60 años
- CM bilateral en paciente joven
- CM y Ovario en un mismo individuo.
- A los fines de realizar el estudio molecular en los genes BRCA 1/2, ESMO también sugiere tener en cuenta el cálculo de riesgo por medio de Modelos Predictores como BRCAPRO, BOADICEA o Manchester Score, considerando como punto de corte 10-20% de probabilidad de encontrar una mutación (38-39).
- Considerar ciertas características histopatológicas como Carcinoma Medular de Mama y tumores triple negativos en menores de 50 años, se plantea como una estrategia costo-efectivo para la detección de mutaciones en BRCA 1 y 2. (5a)

### Resumen de características para sospecha de síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario

- Mayor incidencia de cáncer en el grupo familiar
- Ocurrencia del mismo tipo de tumor en distintos familiares
- Edad temprana de aparición del cáncer (10 a 20 años antes que la edad de aparición del mismo tumor pero de origen esporádico)
- Bilateralidad en el caso de afectación de órganos pares
- Aparición de varios cánceres en el mismo individuo

## Anexo Resultados

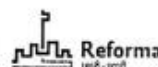
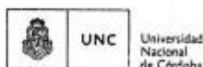
Diferencias estadísticas en comparación de edades por grupo

	CM-BRCA1	CM-BRCA2	CM-SinVP	CO-BRCA1	CO-BRCA2
CM-BRCA2	<b>0.522</b>				
CM-SinVP	<b>0.245</b>	<b>0.548</b>			
CO-BRCA1	<b>0.037</b>	<b>0.125</b>	<b>0.304</b>		
CO-BRCA2	<b>0.000</b>	<b>0.003</b>	<b>0.014</b>	<b>0.127</b>	
CO-SinVP	<b>0.001</b>	<b>0.008</b>	<b>0.032</b>	<b>0.221</b>	<b>0.693</b>

En color rojo se destacan los resultados estadísticamente significativos.

- CM uni o bilateral con VP en BRCA1(36.4 años):
  - vs CO uni o bilateral con VP BRCA1(46 años) p: 0.037.
  - vs CO uni o bilateral con VP BRCA 2 (53.3 años) p: 0.000
  - vs CO uni o bilateral sin VP (51.5 años) p: 0.001.
- CM uni o bilateral con VP en BRCA 2 (38.6 años):
  - vs CO uni o bilateral con VP en BRCA 2 (53.3 años) p:0.003
  - vs CO uni o bilateral sin VP (51.5 años) p: 0.008
- CM sin VP (41 años):
  - vs CO uni o bilateral con VP en BRCA 2 (53.3 años) p:0.014
  - vs CO uni o bilateral sin VP (51.5 años) p: 0.032.

# Aprobaciones



2017 - "Año de las Energías Renovables"

CUDAP: Exp. 0052808/2017

CÓRDOBA, 23 NOV 2017

## VISTO

Los antecedentes presentados por la Sra. Médica Cirujana **CLAUDIA ALEJANDRA MARTIN** (DNI 29.208.259), solicitando la admisión a la **CARRERA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA**, y

## CONSIDERANDO

- Que se han cumplido los requisitos administrativos vigentes,
- Que las autoridades propuestas como Director e integrante de la Comisión de Seguimiento han sido aceptados,
- Lo aconsejado por la Comisión Asesora de Doctorado en sesión del día 9 de octubre de 2017,
- El Visto Bueno de la Secretaría de Graduados en Ciencias de la Salud,
- Lo aconsejado por la Comisión de Vigilancia y Reglamento, aprobado por este H. Cuerpo en sesión del 2 de noviembre de 2017,

Por ello,

## EL HONORABLE CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS RESUELVE:

Artículo 1º) Admitir a la Sra. Médica Cirujana **CLAUDIA ALEJANDRA MARTIN** (DNI 29.208.259), en la **CARRERA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA** y autorizar a iniciar su Trabajo de Tesis con el tema: "**CORRELACIÓN ENTRE MANIFESTACIONES CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y VARIANTES GENÉTICAS EN LOS GENES BRCA 1 Y BRCA 2 EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON CÁNCER DE MAMA/OVARIO HEREDOFAMILIAR EN UNA SERIE DE CASOS DE LA CIUDAD DE CÓRDOBA**", período 2017.-

Artículo 2º) Designar como Comisión de Seguimiento a los Sres. Prof. Dres. Norma Teresa ROSSI (Directora), Silvia ZUNINO y Adela SEMBAJ.

Artículo 3º) Dejar establecido que el Sr. Director del trabajo deberá remitir a esta Facultad, dentro de los **30 días** de comunicada la presente resolución, el acta de la reunión constitutiva de la Comisión de Tesis, firmada por todos los miembros, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 10º) del reglamento vigente.

Artículo 4º) Protocolizar y Comunicar.

DADO EN LA SALA DE SESIONES DEL H. CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS A LOS DOS DÍAS DEL MES DE NOVIEMBRE DE 2017.-



DR. MARCELO A. YERIB  
SECRETARIO  
COMISIÓN DE VIGILANCIA Y REGLAMENTO  
INTEGRADO POR: DR. YERIB

RESOLUCIÓN N°  
JVP.aiv

2043

**INFORME DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:** Correlación entre manifestaciones clínicas, histopatológicas y variantes genéticas en los genes BRCA 1 Y BRCA 2 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama/ovario heredo-familiar en una serie de casos de la ciudad de Córdoba.

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:** N/A

**NOMBRE Y TÍTULO DEL INVESTIGADOR:** Dra. Claudia Martín

**NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN Y SEDE DE LA INVESTIGACIÓN:** Cieis Hospital Privado Centro Médico de Córdoba SA/Hospital Privado Centro Médico de Córdoba SA

**FECHA Y LUGAR DE LA DECISIÓN:** Córdoba, 11 de enero de 2018

**DECLARACIÓN DE LA DECISIÓN TOMADA:** **APROBADO**

- ❖ Prot. Versión original 0.1 de fecha de 04 de septiembre de 2017
- ❖ Formulario de Consentimiento Informado Versión 1.2 de fecha 21 de diciembre de 2017.

- EN EL CASO DE UNA DECISIÓN POSITIVA EL INVESTIGADOR DEBERÁ:

**ENTREGAR LOS REPORTES DE AVANCES AL CIEIS**

**NOTIFICAR AL CIEIS TODA ENMIENDA AL PROTOCOLO, O AL MATERIAL DE RECLUTAMIENTO O DE LA INFORMACIÓN PARA LOS POTENCIALES PARTICIPANTES EN LA INVESTIGACIÓN O EL FORMATO DE CI.**

**REPORTAR EVENTOS ADVERSOS SERIOS E INESPERADOS.**

**INFORMAR LA TERMINACIÓN DEL ESTUDIO O CIRCUNSTANCIAS NO ESPERADAS O DECISIONES SIGNIFICATIVAS TOMADAS POR OTROS CIEIS.**

**EL INVESTIGADOR DEBERÁ INFORMAR AL PACIENTE EL NOMBRE DEL CIEIS QUE EVALUÓ Y COMO LOCALIZARLO (dirección, teléfono) Y EL NOMBRE, DIRECCIÓN Y TELÉFONO DEL COEIS**

Lic. **LAILA JALIL**  
Consejo de Evaluación Ética  
de la Investigación en Salud

Dr. **ADOLFO FACELLO**  
Consejo de Evaluación Ética  
de la Investigación en Salud

Dr. **DANIEL MERCADO**  
Consejo de Evaluación Ética  
de la Investigación en Salud



**REGISTRO PROVINCIAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (RePIS)**  
**INVESTIGACIONES NO PATROCINADAS POR LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**  
 REGISTRO DE ENMIENDAS

N° DE RePIS INVESTIGACIÓN ORIGINAL	N° DE INSCRIPCIÓN DE LA ENMIENDA
3438	5951

**I. INVESTIGACIÓN**

Título de la investigación y versión: CORRELACION ENTRE MANIFESTACIONES CLINICAS, HISTOPATOLOGICAS Y VARIANTES GENETICAS EN LOS GENES BRCA 1 Y BRCA 2 EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON CANCER DE MAMA/OVARIO HEREDOFAMILIAR EN UNA SERIE DE CASOS DE LA CIUDAD DE CORDOBA

**II. INVESTIGADOR**

Nombre Investigador Principal: Dra. Claudia Alejandra Martin  
 N° RePIS Investigador: 949

**III. COMITE INSTITUCIONAL DE ETICA DE LA INVESTIGACION EN SALUD DONDE SE PRESENTÓ EL ESTUDIO**

Nombre: Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud

**IV. ENMIENDA AL PROTOCOLO**

Versión de Enmienda: \_\_\_\_\_ Fecha de la Enmienda: \_\_\_\_\_

Tipo de Enmienda:  Administrativa  Seguridad  Tamaño muestra  Diseño del ensayo  Otra

Alcance de la Enmienda:  Al centro  A centros de Argentina  Internacional

Resultado Evaluación CIEIS:  Aprobada  Aprobada con recomendación  Rechazada

**V. ENMIENDA AL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Versión de Enmienda: \_\_\_\_\_ Formulario de Consentimiento Informado Versión 1.2  
 Fecha de la Enmienda: 21/12/2017

Tipo de Enmienda:  Administrativa  Seguridad  Tamaño muestra  Diseño del ensayo  Otra

Alcance de la Enmienda:  Al centro  A centros de Argentina  Internacional

Resultado Evaluación CIEIS:  Aprobada  Aprobada con recomendación  Rechazado

La información de este formulario tiene carácter de declaración jurada por lo que no se aceptarán inscripciones manuales ni enmiendas.

Firma Investigador: \_\_\_\_\_ Fecha: 2/01/2018  
 Sello: \_\_\_\_\_

**VI. PÓLIZA DE SEGURO**

Compañía Aseguradora: N/A  
 Fecha de vencimiento (deber tener vigencia mayor a 15 días al momento de presentar este formulario): \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_

**VII. EN CASO DE OBSERVACIONES DEL CIEIS A LA ENMIENDA AL PROTOCOLO**

Con observación - especificar \_\_\_\_\_  
 Sin observación

**VIII. EN CASO DE RECOMENDACIONES DEL CIEIS A LA ENMIENDA AL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Con observación - especificar \_\_\_\_\_  
 Sin observación

MINISTERIO DE SALUD  
 REGISTRO PROVINCIAL DE INVESTIGACIONES EN SALUD

5951

**REGISTRADO**

Fecha: 22/01/18 Firma: \_\_\_\_\_

SOFIA CULASSO  
 REGISTRO PROVINCIAL DE INVESTIGACIONES EN SALUD  
 MINISTERIO DE SALUD

Firma Autoridad Responsable del CIEIS: \_\_\_\_\_ Sello: \_\_\_\_\_ Fecha: 04 ENE. 2018

# Publicaciones

INICIO / ARCHIVOS / VOL. 7 NÚM. 4 (2019): VOLUMEN 7, NÚMERO 4 (DICIEMBRE 2019) / INFORME DE CASOS

## VARIANTE PATOGENICA NOVEL EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA/OVARIO HEREDITARIO EN CÓRDOBA, ARGENTINA

Claudia Martin

Maximiliano Zeballos

Norma Rossi

Martín Alonso

### RESUMEN

El síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario (HBOC, su sigla en inglés) es un síndrome autosómico dominante con penetrancia incompleta. Los genes BRCA1, BRCA2 y TP53 son considerados de alta



Notificaciones



## [RFCM] Decisión del editor/a

2021-10-21 07:15 PM

Claudia Alejandra Martin, Lourdes Suárez Villasmil, Adela Sembaj, Fabian Gomez Balangione, Silvia Zunino, Cecilia del Carmen Montes, Andres Del Castillo, Maximiliano Zeballos, Norma Teresa Rossi:

Hemos tomado una decisión sobre su envío en Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba, "Características clínicas de pacientes con Cáncer de Mama y / o de Ovario con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 en Córdoba, Argentina".

Nuestra decisión es: Aceptar el envío

Laura Beatriz Moreno